



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL**

**Radioquimioterapia preoperatoria en el tratamiento del  
cáncer de recto: estudio aleatorizado que compara la  
administración oral de tegafur- uracilo y leucovorín con la  
administración intravenosa de 5- fluorouracilo y leucovorín**

**MARIA ISABEL GARCÍA BERROCAL**

**MADRID 2008**

D. ALEJANDRO DE LA TORRE TOMAS, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID, Y JEFE DE SERVICIO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO DE MADRID.

CERTIFICA:

Que D<sup>a</sup> MARIA ISABEL GARCÍA BERROCAL, con D.N.I. N° 11790724-G, domiciliada en Tres Cantos, calle Sector Pueblos nº 23 – 1ºA, Madrid, Especialista en Oncología Radioterápica, ha trabajado en el Hospital Universitario Puerta de Hierro desde septiembre de 2004 en la realización de la Tesis Doctoral titulada “RADIOQUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO: ESTUDIO ALEATORIZADO QUE COMPARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE TEGAFUR-URACILO Y LEUCOVORÍN CON LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE 5-FLUOROURACILO Y LEUCOVORÍN”.

Y para que conste, a petición de la interesada, expido el presente en Madrid a tres de abril de 2008

Dr. D. Alejandro de la Torre Tomás

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento a todos aquellos que me han prestado su consejo y colaboración desinteresada durante la elaboración de este estudio.

Al Dr. Alejandro de la Torre por su dirección y constante estímulo.

Al Dr. Carlos Regueiro por su dedicación en la revisión y evaluación crítica del manuscrito.

A la Dra. Rosa Magallón por su confianza, generosidad y buenos consejos.

A las Dras. Cristina de la Fuente y Gloria Vergara por ayudarme siempre que las he necesitado. Mi agradecimiento a todos mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica y del Servicio de Radiofísica de la Clínica Puerta de Hierro por su apoyo a lo largo del desarrollo de este proyecto.

De forma especial a la Dra. Isabel Millán por su ayuda en el planteamiento de los aspectos estadísticos. A Begoña por su disposición y amabilidad.

A los médicos del Servicio de Cirugía General de la Clínica Puerta de Hierro y a los Dres. Fernando Arias y Alfonso Mariñas por sus aportaciones a este estudio.

*A mis padres*

*A mis hijos*

*A Carlos*

# ***ÍNDICE***

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. Epidemiología	3
1.1.- <i>Incidencia y mortalidad</i>	3
2. Etiología	3
2.1.- <i>Factores dietéticos y ambientales</i>	5
2.2.- <i>Adenoma colo-rectal</i>	5
2.3.- <i>Adenocarcinoma colo-rectal</i>	6
2.4.- <i>Cáncer de endometrio y/o cáncer de ovario</i>	6
2.5.- <i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	6
2.6.- <i>Radioterapia</i>	6
2.7.- <i>Cáncer colo-rectal hereditario</i>	6
2.8.- <i>Etiopatogenia</i>	8
3. Screening. Valoración del riesgo	10
4. Anatomía y vías de diseminación	12
5. Histopatología	14
6. Evaluación del paciente	14
6.1.- <i>Tacto Rectal. Rectosigmoidoscopia. Colonoscopia</i>	15
6.2.- <i>Estudios de imagen: extensión local del tumor</i>	15
6.3.- <i>Estudios de imagen: evaluación de los ganglios regionales</i>	17
6.4.- <i>Estudios de imagen: diseminación a distancia</i>	18
7. Clasificación	18
8. Factores pronósticos	21

<b>9. Tratamiento del cáncer de recto</b>	<b>23</b>
<b>9.1.- Introducción</b>	<b>23</b>
<b>9.2.- Tratamiento del estadio I</b>	<b>24</b>
<b>9.2.1.- Exéresis local</b>	<b>24</b>
<b>9.2.2.- Radioterapia endocavitaria</b>	<b>25</b>
<b>10. Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado</b>	<b>25</b>
<b>10.1.- Introducción</b>	<b>25</b>
<b>10.2.- Cirugía</b>	<b>27</b>
<b>10.2.1.- Cirugía conservadora de esfínter</b>	<b>27</b>
<b>10.2.2.- Exéresis mesorectal total</b>	<b>28</b>
<b>10.3.- Radioterapia y radioquimioterapia</b>	<b>29</b>
<b>10.3.1.- Radioterapia postoperatoria</b>	<b>30</b>
<b>10.3.2.- Radioterapia preoperatoria</b>	<b>31</b>
<b>10.3.3.- Radioquimioterapia postoperatoria</b>	<b>33</b>
<b>10.3.4.- Radioquimioterapia preoperatoria</b>	<b>34</b>
<b>10.3.5.- Estudios comparativos de los distintos                     esquemas de radioterapia y radioquimioterapia                     adyuvante</b>	<b>34</b>
<b>10.3.5.1- Radioquimioterapia preopera-                     toria frente a radioterapia preoperatoria</b>	<b>34</b>
<b>10.3.5.2- Radioquimioterapia preopera-                     toria frente a radioquimioterapia post-                     operatoria</b>	<b>36</b>
<b>10.3.6.- Toxicidad asociada a la irradiación pélvica</b>	<b>37</b>

<b>10.4.- Quimioterapia</b>	<b>39</b>
<b>10.4.1.- Nuevos fármacos asociados a radioterapia preoperatoria</b>	<b>40</b>
<b>10.4.1.1.- Fluoropirimidinas orales</b>	<b>41</b>
<b>10.4.1.2.- Oxaliplatino. Irinotecán</b>	<b>44</b>
<b>10.4.1.3.- Bevacizumab. Cetuximab</b>	<b>44</b>
<b>10.4.2.- Quimioterapia postoperatoria en pacientes que han recibido radioquimioterapia preoperatoria</b>	<b>45</b>
 <b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	 <b>47</b>
1. Justificación del estudio	48
2. Objetivos del estudio	51
 <b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	 <b>53</b>
1. Tipo de ensayo y diseño del mismo	54
2. Criterios de inclusión	55
3. Esquema de tratamiento	56
4. Examen anatomopatológico	59
5. Evaluación de los efectos adversos	59
<b>5.1.- Monitorización de la toxicidad aguda</b>	<b>59</b>
<b>5.2.- Monitorización de los efectos adversos tardíos</b>	<b>60</b>
6. Evaluación de la respuesta	60
7. Seguimiento	61
8. Análisis estadístico	62



<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>66</b>
1. Análisis de los pacientes	67
1.1.- <i>Edad</i>	69
1.2.- <i>Sexo</i>	69
1.3.- <i>ECOG</i>	69
1.4.- <i>Estadio clínico tumoral</i>	69
1.5.- <i>Estadio clínico ganglionar</i>	70
1.6.- <i>Distancia del tumor al margen anal</i>	70
2. Cumplimiento del protocolo	71
2.1.- <i>Radioquimioterapia</i>	71
2.2.- <i>Radioterapia</i>	71
2.3.- <i>Quimioterapia</i>	71
2.4.- <i>Cirugía</i>	72
3. Análisis de la respuesta	73
3.1.- <i>Respuesta patológica completa</i>	73
3.2.- <i>Resecabilidad</i>	73
3.3.- <i>Subestadificación patológica tumoral</i>	73
3.4.- <i>Subestadificación patológica ganglionar</i>	73
3.5.- <i>Número de ganglios extirpados</i>	74
3.6.- <i>Conservación del esfínter</i>	74
4. Análisis de los efectos adversos	76
4.1.- <i>Toxicidad aguda</i>	76
4.2.- <i>Complicaciones perioperatorias</i>	76
4.3.- <i>Efectos adversos tardíos</i>	77
4.4.- <i>Mortalidad relacionada con el tratamiento</i>	77

<b>5. Análisis de la supervivencia</b>	<b>79</b>
<b>5.1.- Seguimiento</b>	<b>79</b>
<b>5.2.- Mortalidad</b>	<b>79</b>
<b>5.3.- Supervivencia global</b>	<b>80</b>
<b>6. Análisis de la recidiva</b>	<b>81</b>
<b>6.1.- Patrón de recidiva</b>	<b>81</b>
<b>6.2.- Supervivencia libre de enfermedad</b>	<b>81</b>
<b>6.3.- Incidencia acumulada de recidiva local</b>	<b>81</b>
<b>6.4.- Incidencia acumulada de recidiva a distancia</b>	<b>82</b>
<b>7. Análisis de factores predictivos de la respuesta patológica</b>	<b>84</b>
<b>7.1.- Factores predictivos de la respuesta patológica tumoral</b>	<b>84</b>
<b>7.2.- Factores predictivos de la respuesta patológica ganglionar</b>	<b>88</b>
<b>8. Análisis de factores pronósticos de la supervivencia</b>	<b>91</b>
<b>8.1.- Factores pronósticos de la supervivencia global</b>	<b>92</b>
<b>8.2.- Factores pronósticos de la supervivencia libre de enfermedad</b>	<b>93</b>
<b>8.3.- Factores pronósticos de la probabilidad actuarial de control local</b>	<b>95</b>
<b>8.4.- Factores pronósticos de la probabilidad actuarial de control a distancia</b>	<b>96</b>
<b>9. Análisis multivariante</b>	<b>98</b>

<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>105</b>
1. Introducción	106
2. Resultados y toxicidad	108
3. Factores predictivos de la respuesta patológica	114
4. Factores pronósticos de la supervivencia y la recidiva	116
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>120</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>123</b>
<b>VII. APÉNDICE</b>	<b>150</b>
De la Torre A, García-Berrocal MI, Arias F et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008;70:102-110.	151

# ***INTRODUCCIÓN***

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer colo-rectal, con una incidencia de más de 1 millón de nuevos casos anuales a nivel mundial y una mortalidad que le sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer, es una de las patologías oncológicas con mayor repercusión. En los últimos años se han realizado importantes avances en el screening y diagnóstico precoz, en las técnicas de imagen y en el tratamiento. La cirugía, que continúa siendo la parte esencial del tratamiento curativo del cáncer colo-rectal, se ha diversificado para adaptarse a los diferentes estadios de la enfermedad incluyendo desde técnicas locales, mínimamente agresivas, hasta técnicas complejas y extensas como es la extirpación mesorectal total, y ha incorporado nuevas vías de abordaje añadiendo la vía laparoscópica a las vías ya clásicas de resección anterior baja y amputación abdominoperineal. En los tumores avanzados, la integración de la radioterapia y de la quimioterapia en la secuencia más adecuada con la cirugía, ha supuesto un incremento de las probabilidades de control tumoral y de supervivencia de los pacientes. La administración oral de la quimioterapia, y la radioterapia conformada, que se asocia a una menor toxicidad, también aportan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, continúa el desarrollo de las nuevas dianas moleculares, que pronto serán incorporados a este complejo mosaico que es el tratamiento del cáncer de recto.

## **I. 1.- EPIDEMIOLOGÍA**

### **I. 1.1.- *Incidencia y mortalidad***

Se estima que en el año 2006 se diagnosticaron 3.191.600 casos nuevos de cáncer en Europa, excluyendo los carcinomas cutáneos, y se produjeron 1.703.000 muertes por cáncer. El cáncer colo-rectal fue el segundo más frecuente, después del cáncer de mama, estimándose una incidencia de 412.900 casos (13.5 % del total de los casos de cáncer). El número de muertes debidas al cáncer colo-rectal fue estimado en 207.400, siendo también la segunda causa de mortalidad por cáncer, en este caso después del cáncer de pulmón (1). La prevalencia del cáncer colo-rectal en pacientes de 50 o más años de edad es del 1 al 1.6% (2-4).

La edad es el factor demográfico con mayor impacto en la incidencia del cáncer colo-rectal. La incidencia en mujeres es menor que en hombres (5).

## **I. 2.- ETIOLOGÍA**

La etiología del cáncer colo-rectal es multifactorial, e incluye factores dietético-ambientales y predisposición genética. Aproximadamente el 75% de los cánceres colo-rectales son esporádicos y del 15% - 20% aparecen en individuos con antecedentes familiares y/o personales de cáncer o de pólipos colo-rectales. El resto de los casos son familiares o hereditarios, y pueden asociarse a determinados síndromes.

En la **Tabla 1** se resumen las principales causas de cáncer colo-rectal.

**Tabla 1. Causas de cáncer colo-rectal**

Causas de cáncer colo-rectal	Incidencia (%)
<b>Cáncer colo-rectal familiar</b>	<b>25</b>
<b>Síndromes con pólipos adenomatosos</b>	
Mutaciones del gen <i>APC</i>	1
Poliposis adenomatosa familiar	
Formas atenuadas de <i>APC</i>	
Síndrome de Turcot (dos tercios de la familia)	
Mutaciones del gen <i>MMR</i>	3
Cáncer colo-rectal hereditario sin poliposis tipos I y II	
Síndrome Muir-Torre	
Síndrome de Turcot ( un tercio de la familia )	
<b>Síndromes con pólipos hamartomatosos</b>	<1
Peutz-Jeghers ( <i>LKB 1</i> ) *	
Poliposis juvenil ( <i>SMAD4</i> , <i>PTEN</i> ) *	
Poliposis mixta	
<b>Otras causas familiares</b>	15-20
Historia familiar de pólipos adenomatosos ( <i>MYH</i> ) *	
Historia familiar de cáncer colo-rectal	
Asociación de cáncer de colon y mama	
<b>Cáncer colo-rectal no familiar</b>	<b>75</b>
Historia previa de adenoma colo-rectal	
Historia previa de adenocarcinoma colo-rectal	
Historia previa de cáncer de endometrio y/o cáncer de ovario en mujeres menores de 60 años	
Enfermedad inflamatoria intestinal ( Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn )	
Radioterapia	
Uretero-sigmoidostomía	
Acromegalia	

\* Entre paréntesis se señalan los genes implicados

### **I. 2.1.- Factores dietéticos y ambientales**

Se han identificado diversos factores dietéticos que parecen predisponer al cáncer colo-rectal y que incluyen la obesidad, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales (6,7).

La vida sedentaria, el consumo de alcohol y el hábito de fumar, también se han asociado con un mayor riesgo de cáncer colo-rectal (8-10).

Como factor preventivo se ha identificado el uso de fármacos como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (11-13). Resultado de esta observación se está investigando la utilidad de inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la poliposis familiar adenomatosa y el cáncer colo-rectal esporádico.

### **I. 2.2.- Adenoma colo-rectal**

Los pacientes con antecedentes de adenoma colo-rectal tienen un mayor riesgo de presentar adenomas recurrentes y adenocarcinomas (14).

En los pacientes que presentan adenomas tubulares, dos adenomas o menos, o adenomas de menos de 1 cm. de diámetro, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma es menor que en los pacientes que presentan adenomas vellosos, con displasia de alto grado o con carcinoma in situ o adenomas de más de 1 cm. de diámetro.



### **I. 2.3.- *Adenocarcinoma colo-rectal***

Los pacientes que han sido intervenidos de un adenocarcinoma colo-rectal tienen un alto riesgo de desarrollar segundos adenocarcinomas y adenomas colo-rectales (15).

### **I. 2.4.- *Cáncer de endometrio y/o cáncer de ovario***

Las mujeres menores de 60 años de edad con antecedentes personales de cáncer de endometrio y/o ovario tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer colo-rectal. Sin embargo, este dato ha sido extraído de grupos de población que incluyen personas con Síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no polipomatoso), por lo que el riesgo podría estar sobreestimado (16).

### **I. 2.5.- *Enfermedad inflamatoria intestinal***

La enfermedad inflamatoria intestinal de más de 8 años de evolución es un factor predisponente claro para el desarrollo de tumores colo-rectales. El 1% de los cánceres colo-rectales se producen en pacientes con colitis ulcerosa (17).

### **I. 2.6.- *Radioterapia***

La irradiación de la pelvis, como parte del tratamiento de tumores malignos, se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer colo-rectal (18-20).

### **I. 2.7.- *Cáncer colo-rectal hereditario***

Existen varios síndromes hereditarios donde existe una predisposición genética para el desarrollo de cáncer colo-rectal, siendo los más representativos el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC), y la

poliposis adenomatosa familiar.

El síndrome de Lynch es el más frecuente de los síndromes hereditarios, y constituye la causa del 2-3% de todos los cánceres colo-rectales (21). Este síndrome, con patrón de herencia autosómico dominante, está producido por una mutación en los genes encargados de la reparación del mismatch del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, y *PMS2*) (22-23). En el HNPCC tipo I sólo se desarrollan tumores en el colon, y en el HNPCC tipo II también se producen tumores en otros órganos (estómago, intestino delgado, vía biliar, pelvis renal, uréter, vejiga, útero, ovario, piel y páncreas). En el HNPCC el riesgo de presentar a lo largo de la vida un tumor maligno es del 80% para el cáncer colo-rectal, del 40% para el cáncer de endometrio, y de menos del 10% para otros tumores (24). El síndrome de Muir-Torre es una variante del HNPCC, y se caracteriza por presentar tumores cutáneos.

La poliposis familiar adenomatosa (FAP) tiene un patrón de herencia autosómico dominante, y presenta una mutación del gen *APC*. Se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos, o de un número menor en jóvenes, fundamentalmente en familias con antecedentes de éste síndrome. Si bien sólo representa la causa del 1% de todos los cánceres colo-rectales, es fundamental alcanzar un diagnóstico y realizar un tratamiento precoces, porque el riesgo de cáncer se aproxima al 100% a los 50 años de edad (25). Este síndrome se asocia a otras lesiones benignas (hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, osteomas de mandíbula, dientes supernumerarios, quistes epidérmicos, adenomas suprarrenales y tumores desmoides), y

también a otros tumores malignos (tiroides, estómago, intestino delgado y cerebro) (26). La asociación de tumores cerebrales, en particular glioblastomas y meduloblastomas, a poliposis colónica caracteriza al síndrome de Turcot (27).

Los síndromes con pólipos hamartomatosos son raros, afectan a niños y adolescentes, y representan menos del 1 % de las causas del cáncer colo-rectal. Dentro de este grupo se encuentran el síndrome de Peutz-Jeghers, ligado al gen *LKB 1*, y la poliposis juvenil, en la que se han identificado mutaciones de varios genes (*SMAD4*, *PTEN*, *BMPR1*).

También existe cáncer colo-rectal hereditario no asociado a síndromes, que probablemente constituya la causa del 10% - 15% de todos los pacientes con cáncer colo-rectal. Los antecedentes familiares de cáncer colo-rectal constituyen el factor de riesgo más importante, con mayor impacto en el caso de presentación en familiares de primer grado antes de los 50 años de edad (28,29).

En todos los casos de cáncer colo-rectal hereditario, asociado o no a síndromes, es fundamental el consejo genético, así como el diagnóstico y tratamiento precoces (30).

#### **I. 2.8.- Etiopatogenia**

La mayor parte de los cánceres colo-rectales derivan de pólipos adenomatosos. Clínicamente, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso se malignice depende del aspecto macroscópico, del tipo histológico, del tamaño y

del grado de displasia de la lesión (31). Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base ancha). Los cánceres se desarrollan con mayor frecuencia en los pólipos sésiles. Histológicamente los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces superior a la de los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoidea evolucione a un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo, siendo baja (menor del 2%) en las lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (entre el 2% y el 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm, y alta (mayor del 10%) en las lesiones mayores de 2.5 cm.

La progresión de adenoma a carcinoma se asocia a una acumulación de alteraciones genéticas que finalmente conducen a la activación de oncogenes y al no funcionamiento de genes supresores tumorales (32). Los diferentes pasos implicados en la carcinogénesis colo-rectal comprenden mutaciones puntuales en el protooncogen *KRAS*, pérdida de alelos en el lugar del gen supresor *APC* ubicado en el cromosoma 5q, pérdida de alelos en el lugar del gen supresor llamado gen eliminado del cáncer colo-rectal *DCC* ubicado en el cromosoma 18p y pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores *TP53* ubicado en el cromosoma 17p.

### I. 3.- SCREENING. VALORACIÓN DEL RIESGO

El cáncer colo-rectal es el segundo tumor maligno del adulto más frecuentemente diagnosticado en el mundo occidental, y es uno de los principales responsables de las muertes por cáncer. La mortalidad asociada al cáncer colo-rectal puede reducirse mediante el diagnóstico precoz, los programas de screening en los diferentes grupos de riesgo de la población y la realización de polipectomías. El screening con la determinación de sangre oculta en heces ha conseguido reducir del orden del 33% la mortalidad asociada al cáncer colo-rectal (33). Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas no invasivas de screening en el cáncer colo-rectal, como la determinación de DNA en heces, que podrían complementar y/o mejorar los resultados de la determinación de sangre oculta en heces (34). Otras opciones válidas para el screening del cáncer colo-rectal son la realización de colonoscopia o de rectosigmoidoscopia o de enema con bario de doble contraste, asociado o no a la prueba de sangre oculta en heces (17, 35-38).

En la **Tabla 2** se definen los diferentes grupos de riesgo.

**Tabla 2. Cáncer colo-rectal: grupos de riesgo**

---

**Riesgo estándar**

- Edad  $\geq$  50 años
- No historia previa de adenoma
- No historia previa de enfermedad inflamatoria intestinal
- No antecedentes familiares de cáncer colo-rectal

**Riesgo aumentado**

- Historia previa de adenoma
- Historia previa de cáncer colo-rectal
- Edad  $<$  60 años y cáncer de endometrio/ ovario
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Antecedentes familiares de cáncer colo-rectal

**Alto riesgo**

- Edad  $<$  50 años y cáncer colo-rectal
  - Cáncer colo-rectal hereditario asociado o no a síndromes
-

#### I. 4.- ANATOMIA Y VÍAS DE DISEMINACIÓN

El recto es una estructura pélvica, no cubierta de peritoneo. Esta característica confiere a los tumores rectales unas connotaciones especiales a tener en cuenta en el tratamiento; por un lado la morbilidad asociada a la cirugía, y de otra parte, el mayor riesgo de recidiva locoregional.

El recto mide aproximadamente 12 cm de longitud, y se extiende desde la reflexión peritoneal hasta el anillo ano-rectal (39). A veces es difícil determinar donde acaba el sigma y donde empieza el recto, y por tanto en cual de estas dos estructuras se origina un tumor, dato fundamental para aplicar el tratamiento más adecuado, ya que es diferente para cada una de las dos localizaciones, y que en ocasiones sólo se puede obtener durante la cirugía.

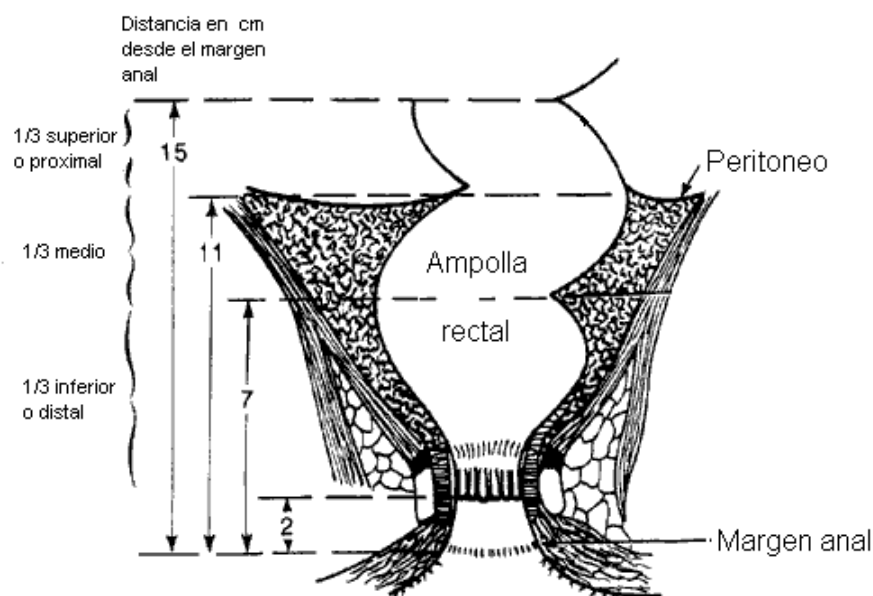
El recto se divide en tres partes, cada una de ellas con su correspondiente vascularización y drenaje linfático. La localización del tumor en el recto, por tanto, va a determinar la forma de diseminación que, a su vez, va a condicionar el tratamiento. El recto proximal, recto medio, y recto distal se extienden aproximadamente de 8-10 cm a 12-15 cm, de 5-6 cm a 8-10 cm, y de 3 a 6 cm, respectivamente, desde el margen anal (40) (**Figura 1**). El aporte sanguíneo del recto proximal se realiza a través de la arteria hemorroidal superior, rama de la arteria mesentérica inferior; el drenaje venoso finaliza en la vena porta a través de la vena mesentérica inferior; el drenaje linfático discurre en paralelo al sistema arterial. El tercio medio y distal del recto reciben aporte sanguíneo de las arterias hemorroidales media e inferior respectivamente, ramas de la arteria iliaca interna, recorrido que también

comparte el sistema linfático; el drenaje venoso se realiza a través de las venas hemorroidales correspondientes, que se dirigen hacia la vena cava inferior.

En resumen, el drenaje linfático del recto se realiza fundamentalmente hacia los ganglios presacros y hacia los ganglios de las cadenas iliacas internas .El drenaje linfático del recto distal, por debajo de la línea dentada, se realiza hacia las cadenas ganglionares inguinales y las iliacas externas.

La existencia en el recto de un sistema venoso doble, hace que los tumores rectales tengan dos posibles vías de diseminación sanguínea: la primera hacia el hígado a través de la vena porta, y la segunda hacia el pulmón a través de la vena cava inferior.

**Figura 1. División del recto en tercio superior o proximal, tercio medio y tercio inferior o distal (Modificado de Skibber et al.) (40)**





## **I. 5.- HISTOPATOLOGÍA**

La mayoría (>90%) de los cánceres colo-rectales son adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas producen mucina de localización extracelular (adenocarcinoma coloide) o intracelular (adenocarcinoma con células en anillo de sello). El adenocarcinoma coloide representa del 15% - 20% de los adenocarcinomas rectales y el adenocarcinoma con células en anillo de sello entre el 1% y el 2%. La presencia de células en anillo de sello conlleva un peor pronóstico, lo que no ocurre en el adenocarcinoma coloide (41,42). Los adenocarcinomas colo-rectales se clasifican según el grado de diferenciación en bien, moderadamente y pobremente diferenciados, siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes (43).

Otros tumores malignos que rara vez se producen en el recto son los tumores carcinoides (44), los leiomiomas (45), los linfomas (46), y los carcinomas escamosos (47).

## **I. 6.- EVALUACIÓN DEL PACIENTE**

La realización de una correcta evaluación del paciente diagnosticado de un tumor rectal va a permitir planificar el tratamiento más adecuado. Como resultado de la evaluación se debe conocer la localización del tumor en el recto, la funcionalidad del esfínter, y el estadio tumoral. Las exploraciones que se utilizan para evaluar la extensión locoregional del tumor son el tacto rectal, la rectosigmoidoscopia, la colonoscopia, y pruebas de imagen como la

ecoendoscopia rectal, la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM). El estudio de la diseminación a distancia se realiza con TC de tórax y abdomen, reservando la RM en el caso de duda de enfermedad hepática. La tomografía por emisión de positrones (PET) no se debe realizar de rutina, pero sí en el marco de un programa de investigación.

#### **I. 6.1.- *Tacto Rectal. Rectosigmoidoscopia. Colonoscopia***

El tacto rectal aporta información de las características del tumor (tamaño, ulceración, fijación a estructuras vecinas), así como de la funcionalidad del esfínter, dato determinante para considerar al paciente candidato o no a cirugía conservadora de esfínter. La exploración con rectosigmoidoscopio rígido complementa los datos obtenidos del examen por tacto rectal, ya que permite una visualización directa de la lesión, y por tanto puede proporcionar otras características como el tamaño y el grado de obstrucción que produce la misma. Este procedimiento también sirve para medir con mayor precisión la distancia a la que se encuentra el tumor desde el margen anal. En los pacientes diagnosticados de cáncer rectal es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones en otras localizaciones del colon, lo que obliga a una evaluación completa de éste, preferiblemente mediante un colonoscopio flexible.

#### **I. 6.2.- *Estudios de imagen: extensión local del tumor***

Las pruebas de imagen empleadas para conocer la extensión local del tumor son la ecoendoscopia rectal, la TC, y la RM.

La ecoendoscopia rectal es considerada por la mayoría de los autores como la prueba más precisa para estadificar localmente el tumor (T), y así se concluye en dos meta-análisis recientemente publicados (48, 49). La ecoendoscopia rectal resulta fundamental para seleccionar aquellos tumores potencialmente curables con escisión local (cT1), así como para identificar tumores más avanzados localmente que se van a beneficiar de un tratamiento neoadyuvante (radioquimioterapia) previo a la cirugía (cT3-T4), evitando por otro lado el sobretratamiento en el resto de los tumores (cT2N0) potencialmente curables con cirugía radical exclusiva (50). Con esta técnica se puede sobreestimar así como subestimar el estadio tumoral. En el estudio alemán CAO/ ARO/ AIO-94, que compara radioquimioterapia antes o después de cirugía en tumores rectales localmente avanzados, el 18% de los pacientes estadificados como cT3 y/o N+ e inmediatamente intervenidos, tenían en realidad tumores menos avanzados (pT1-2) (51).

La RM con antena endorectal es una alternativa a la ecoendoscopia rectal, no existiendo consenso acerca de la superioridad de una prueba sobre la otra para definir el estadio tumoral T (52-54).

La definición de tumores T4, es decir la extensión a órganos vecinos y/o paredes pélvicas, no se consigue adecuadamente con la ecoendoscopia rectal, siendo precisa la realización de TC y RM de la pelvis. La invasión tumoral del esfínter anal y de los músculos elevadores del ano se objetiva mejor en la RM de alta resolución. Igualmente, el grado de penetración del tumor en el mesorecto, de gran importancia para asegurar un adecuado margen radial en

la cirugía, tiene una mayor definición en la RM de alta resolución (55).

### **I. 6.3.- *Estudios de imagen: evaluación de los ganglios regionales***

La identificación de la afectación ganglionar conlleva una mayor dificultad. La detección de infiltración tumoral ganglionar según las diferentes pruebas de imagen es del 60% - 75%.

El criterio radiológico empleado en la TC, que considera patológicos los ganglios de más de 1 cm, no es aplicable en el cáncer rectal, pues se ha comprobado la presencia de metástasis en ganglios menores de 0.5 mm (56).

Los criterios de malignidad ganglionar por ecoendoscopia rectal son el tamaño y las características ecogénicas, lo que le confiere una mayor precisión que la TC. La posibilidad de realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecoendoscopia rectal, confiere a esta técnica una precisión de hasta el 100%, pero, desafortunadamente, su uso no está ampliamente difundido (57).

La RM convencional tiene una sensibilidad y especificidad similares a la TC para diagnosticar metástasis ganglionares (58). El reciente uso de nuevos contrastes que consiguen una mayor resolución en tejidos blandos ha demostrado la superioridad de la RM sobre la TC (59).

#### **I. 6.4.- Estudios de imagen: diseminación a distancia**

El estudio de metástasis a distancia se realiza con TC de tórax y abdomen. En los casos en los que los hallazgos no sean concluyentes, se completará el estudio con RM. En la actualidad, el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) para la detección de metástasis a distancia en la estadificación del cáncer de recto está limitado al ámbito de los estudios de investigación, y no existen datos suficientes para recomendar su uso como técnica de rutina dentro de la práctica clínica habitual (60).

#### **I. 7.- CLASIFICACIÓN**

La determinación del estadio tumoral del cáncer de recto está basado en el sistema de clasificación propuesto conjuntamente por la “Unión Internationale Contre le Cancer”(U.I.C.C.) y el “American Joint Comite on Cancer” (A.J.C.C.) (61). Se denomina clasificación TNM, donde T define el grado de penetración del tumor primario en profundidad a través de la pared rectal, N define la afectación tumoral ganglionar, y M determina la presencia o no de metástasis a distancia (**Tabla 3A**). La clasificación TNM ha sido definida para establecer el estadio clínico tumoral y el estadio patológico tumoral. La actual clasificación TNM ha sustituido a las antiguas clasificaciones de Dukes (62) y Astler Coller (63) (**Tabla 3B**).

Tabla 3A. Clasificación TNM

<b>Tumor Primario (T)</b>	
<b>TX</b>	El tumor primario no se puede valorar
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>T1</b>	El tumor invade la submucosa
<b>T2</b>	El tumor invade la muscular propia
<b>T3</b>	El tumor atraviesa la muscular propia invadiendo la subserosa o el tejido pericólico o perirrectal no recubierto de peritoneo
<b>T4</b>	El tumor invade otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
<b>NX</b>	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden valorar
<b>N0</b>	No hay evidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b>	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
<b>MX</b>	Las metástasis a distancia no se pueden valorar
<b>M0</b>	No hay evidencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

Tabla 3B. Sistemas de clasificación del cáncer colo-rectal

Estadio TNM	T	N	M	Dukes	Astler-Coller modificada
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	–	D

El estadio clínico (cTNM) es fundamental para establecer el tratamiento inicial más adecuado, en particular, para seleccionar tumores localmente avanzados que van a precisar radioterapia o radioquimioterapia antes de la cirugía. El estadio clínico se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscopia, biopsia y estudios de imagen.

El estadio patológico (pTNM) se determina tras la cirugía mediante el examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica (64). El estudio de los márgenes quirúrgicos define el grado de resección tumoral (R0, resección completa con márgenes libres; R1, resección incompleta con infiltración microscópica de los márgenes; R2, resección incompleta con infiltración macroscópica de los márgenes). Como datos complementarios a los recogidos en la clasificación TNM, una adecuada estadificación patológica debe incluir los siguientes

parámetros: el grado de diferenciación tumoral; el número de ganglios linfáticos extirpados y el número de ganglios linfáticos con metástasis; el estado de los márgenes quirúrgicos proximal, distal y radial; y el grado de regresión tumoral en tumores que han recibido tratamiento neoadyuvante (radioterapia o radioquimioterapia).

## **I. 8.- FACTORES PRONÓSTICOS**

La extensión tumoral, definida por el estadio patológico (pTNM), es el factor pronóstico más importante y que predice con mayor exactitud la probabilidad de control local y de supervivencia en pacientes con cáncer rectal (65- 67).

El grado de diferenciación tumoral también se ha identificado como factor pronóstico en los pacientes con cáncer de recto, como lo demuestra la presencia de metástasis ganglionares en más del 50% de los adenocarcinomas pobremente diferenciados (68,69). La presencia de células en anillo de sello también se asocia con un peor pronóstico (70).

Los niveles elevados del antígeno carcinoembrionario (CEA) también se correlacionan con un peor pronóstico (65,71,72).

Otros factores clínicos relacionados con el paciente, como son la edad, el sexo y la raza, no han demostrado una clara repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer rectal (68,73-75).



Recientemente se ha investigado el valor pronóstico de diversos marcadores biológicos y su implicación en el tratamiento del cáncer colo-rectal entre los que se encuentran enzimas relacionadas con el mecanismo de acción y metabolismo del 5-fluorouracilo como son la timidilato sintetasa, la timidina fosforilasa y la dihidropirimidina deshidrogenasa (76). El análisis de marcadores moleculares en las biopsias tumorales tales como *c-k-ras* (77), timidilato sintetasa (78), p27kip1 (79), p53 (80), apoptosis (81-83), EGFR (84), TP53 (85), Ki-67 (86) podría ayudar a seleccionar aquellos pacientes que van a responder mejor al tratamiento preoperatorio con radioterapia o radioquimioterapia. Sin embargo, en un estudio reciente, se ha descartado que algunos de estos marcadores moleculares (survinina, Ki67, p53) sean predictivos de la probabilidad de respuesta del tumor y que sean factores con valor pronóstico en el cáncer de recto (87).

También se ha analizado la importancia pronóstica de diferentes parámetros anatomopatológicos (88). La proximidad del tumor al margen radial es el factor con mayor poder predictivo de la probabilidad de recidiva local y de la probabilidad de supervivencia (43,89-92). La respuesta patológica tumoral se correlacionó con el pronóstico de los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante en la mayoría, aunque no en todos, los estudios publicados (93-101). El grado de regresión tumoral, que define la proporción de tumor viable y de fibrosis en los tumores después de haber sido tratados con radioterapia o radioquimioterapia preoperatorio, ha sido analizado por diferentes autores (56, 102-105). El grado de regresión tumoral se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad, sin alcanzar significación estadística en todos los casos.

## **I. 9.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO**

### **I. 9.1.- *Introducción***

El tratamiento del cáncer de recto, en particular el de tumores localmente avanzados, siempre ha constituido un reto para cirujanos y oncólogos por las connotaciones especialmente negativas de la recidiva local y la amputación del esfínter. Durante la última década, los avances en la cirugía, en particular la implantación progresiva de la técnica quirúrgica que conlleva la disección del mesorecto (exéresis mesorectal total, TME), y la asociación de radioterapia pre- o postoperatoria, han supuesto una importante mejoría en el control local en los pacientes con cáncer de recto. En la actualidad, no es aceptable una tasa de recidiva local del orden del 10%-15%. No obstante, este avance tan importante en los resultados en los pacientes con cáncer de recto sólo se puede obtener optimizando la combinación de todas las modalidades terapéuticas: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

De forma paralela al avance en el tratamiento de los tumores localmente avanzados, también se han producido cambios en el abordaje de los tumores en estadios precoces, con la implantación de técnicas quirúrgicas conservadoras, asociadas o no a radioterapia y quimioterapia, con la finalidad de preservar la función sin comprometer la probabilidad de la supervivencia de los pacientes.

### **I. 9.2.- Tratamiento del estadio I; T1N0, T2N0**

El tratamiento fundamental del cáncer de recto es la cirugía. En estadios iniciales (estadio I; T1N0, T2N0) la cirugía exclusiva consigue la curación de más del 80% de los pacientes (106,107).

Para evitar la morbilidad y las secuelas funcionales de la cirugía radical, el cáncer de recto en estadio I con características favorables (ausencia de infiltración vascular linfática o perineural, tamaño menor de 3 cm, grado de diferenciación G1-G2) se ha tratado localmente con exéresis transanal e irradiación endocavitaria.

#### **I. 9.2.1.- Exéresis local**

La tasa de recidiva local observada en los tumores tratados con exéresis local es mucho mayor que la esperada con cirugía radical, y oscila entre el 5% y el 28% en los tumores T1 y entre el 11% y el 45% en los tumores T2 (108-119).

La administración de radioquimioterapia después de exéresis local en tumores T2 tampoco ha disminuido de forma significativa la recidiva local (120,121).

En una revisión publicada recientemente se analizan los resultados de once estudios que incluyen un total de 311 pacientes que han sido tratados con radioterapia preoperatoria o radioquimioterapia preoperatoria seguidas de escisión local (122). La tasa de recidiva fue del 1% (1/83) para los pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa ypT0, 8% (3/40) para ypT1, 11% (4/37) para ypT2, y 33% (3/9) para ypT3. Los resultados obtenidos con

exéresis local después de radioterapia o radioquimioterapia preoperatoria son muy satisfactorios, pero tienen que ser confirmados en el marco de estudios controlados.

No obstante, la posible repercusión negativa sobre la supervivencia, debido a la imposibilidad de rescate quirúrgico en todos los pacientes que recidivan tras una exéresis local, obliga a una estricta selección de casos, por lo que actualmente se sigue considerando la cirugía radical de elección en el tratamiento del cáncer de recto aún en estadios iniciales (123-126).

#### **I. 9.2.2.- *Radioterapia endocavitaria***

La irradiación endocavitaria también ha sido utilizada para tratar tumores de recto precoces T1 y T2, con tasas de control local de más del 78% en los tumores T1, pero con tasas de recidiva local de hasta el 40% en los tumores T2 (127-131).

### **I. 10.- TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO**

#### **I. 10.1- *Introducción***

El tratamiento primario del cáncer de recto potencialmente curable es la cirugía. La técnica quirúrgica que garantiza mejores tasas de control local es la exéresis mesorectal total, y es por ello la más utilizada en la actualidad.

El tratamiento adyuvante del cáncer de recto localmente avanzado resecable puede realizarse antes o después de la cirugía. Cuando el tratamiento inicial es la cirugía, en los pacientes con tumores pT3-4 y/o pN1-2 ha de administrarse radioterapia y quimioterapia postoperatoria.

Los tumores que al diagnóstico son localmente avanzados, resecables o no resecables, es decir, los tumores cT3-T4 y/o cN+, deben ser tratados inicialmente con radioterapia asociada o no a quimioterapia (radioterapia preoperatoria; radioquimioterapia preoperatoria), y posteriormente ser intervenidos. En estos pacientes, dependiendo de los hallazgos del examen anatomopatológico, puede estar indicado, además, el tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Los tumores localmente avanzados considerados irresecables constituyen un grupo muy heterogéneo. El cirujano es quien establece la resecabilidad o no del tumor. Se consideran irresecables los tumores estadio T4 que invaden estructuras en profundidad y cuya exéresis, aunque no siempre imposible, es siempre difícil y conlleva un riesgo elevado de morbimortalidad para el paciente. La finalidad del tratamiento con radioterapia y quimioterapia preoperatoria en los tumores irresecables es convertirlos en tumores resecables (132-135). De esta forma, del 50% al 90% de los tumores considerados irresecables, son extirpados. Sin embargo, las tasas de recidiva local son muy altas (del 24% al 55%).

Para intentar disminuir la tasa de recidiva local de aquellos tumores inicialmente irresecables que han podido ser operados, varios autores apoyan la utilización de diversas técnicas de irradiación que permitan administrar con seguridad dosis adicionales en el tumor y/o lecho quirúrgico. Estas técnicas son: sobreimpresión con radioterapia externa, y sobreimpresión con radioterapia intraoperatoria con electrones (136-143).

## **I. 10.2.- Cirugía**

### **I. 10.2.1.- Cirugía conservadora de esfínter**

Si bien la cirugía del cáncer de recto tiene una finalidad curativa, también sería deseable, en la medida de lo posible, preservar el esfínter por la repercusión que ello supone en la calidad de vida de los pacientes. En los tumores localizados en el tercio superior y medio del recto se puede realizar una resección anterior baja (RAB), que permite la conservación del esfínter. En los tumores localizados en el tercio distal del recto, la cirugía más habitual ha sido la resección abdominoperineal (APR), y conlleva la realización de una colostomía de derivación permanente (144). La APR es la cirugía practicada en el 40% al 60% de los tumores rectales (145). La radioquimioterapia preoperatoria puede disminuir el tamaño y el estadio de los tumores del recto, por lo que algunos autores consideraron que su empleo en los pacientes con cáncer de recto distal podría aumentar la conservación del esfínter (146). Sin embargo, diversos estudios aleatorizados publicados recientemente no han confirmado esta hipótesis (51,147-151).

Como alternativa a la APR, y con intención conservadora del esfínter, se han desarrollado nuevas técnicas quirúrgicas como las resecciones inter-esfínteres que permiten realizar anastomosis muy distales (152-154).

#### **I. 10.2.2.- Exéresis mesorectal total**

La cirugía del cáncer de recto va dirigida a la extirpación del tumor y de los ganglios regionales con un margen adecuado con la doble finalidad de reducir el riesgo de recidiva local y estadificar adecuadamente el tumor.

El mesorecto es una estructura que contiene toda la vascularización y drenaje linfático del recto. La cirugía mesorectal total se define por la extirpación en bloque del tumor y el correspondiente mesorecto asegurando unos márgenes adecuados, en particular el margen radial que ha resultado ser el más importante en relación al riesgo de recidiva local (155). La mayoría de los autores han observado tasas elevadas de recidiva local cuando, en el examen del margen radial, el tumor se encuentra a menos a 1 mm del borde quirúrgico (90). Si el tumor se encuentra a menos de 1 mm del margen radial, se considera que éste está afecto y que la exéresis tumoral ha sido incompleta. Sólo en un estudio se ha observado que el margen radial es seguro cuando es igual o mayor a 2 mm (156).

La presencia de infiltración tumoral del margen radial es más frecuente cuando se realiza una APR que cuando se realiza una RAB (157-160). La presencia de infiltración tumoral del margen radial, y por tanto la recidiva local, es aún más frecuente en los tumores localizados en el tercio distal del recto e intervenidos

mediante APR, lo que podría explicarse por la dificultad que supone la disección del mesorecto a ese nivel (161,162).

Como alternativa a la TME abierta, se empieza a utilizar con mayor frecuencia la TME laparoscópica en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. A corto plazo la TME laparoscópica podría aventajar a la TME abierta en diferentes aspectos que incluyen la menor duración de la intervención, la disminución del sangrado durante la cirugía, la recuperación más rápida de la función intestinal, el menor número de complicaciones mayores y la reducción del tiempo de estancia hospitalaria (163). Sin embargo, no disponemos todavía de estudios con suficiente seguimiento para establecer las tasas de supervivencia y complicaciones tardías de esta forma de abordaje quirúrgico.

### **I. 10.3.- *Radioterapia y radioquimioterapia***

La irradiación pélvica en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado tiene la finalidad de disminuir la recidiva local. En el tratamiento adyuvante del cáncer de recto localmente avanzado, la radioterapia se puede administrar después de la cirugía sola (radioterapia postoperatoria) o combinada con quimioterapia (radioquimioterapia postoperatoria); o antes de la cirugía, igualmente, sola (radioterapia preoperatoria) o combinada con quimioterapia (radioquimioterapia preoperatoria).



**I. 10.3.1.- Radioterapia postoperatoria. Comparación con la cirugía*****exclusiva***

Hasta 1990, la mayor parte de los pacientes con cáncer de recto eran intervenidos quirúrgicamente, y posteriormente, si era preciso, eran irradiados. La principal ventaja de esta secuencia de tratamiento (radioterapia postoperatoria) era la mejor selección de pacientes basándose en una estadificación patológica precisa. Los inconvenientes derivados de esta actuación terapéutica incluyen la irradiación de una mayor cantidad de asas de intestino delgado, la hipotética hipoxia generada localmente como consecuencia de la cirugía y, en el caso de realizarse una APR la utilización de campos de irradiación extensos para incluir la cicatriz perineal (164).

Se han publicado cinco estudios aleatorizados que han analizado el valor de la radioterapia postoperatoria (165-169). En uno de estos estudios, el NSABP R-01, se observó un incremento significativo de la probabilidad de control local en los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria (168), pero ninguno de ellos mostró diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia. Cabe destacar que de todos los ensayos aleatorizados que analizaron el valor de la irradiación postoperatoria e incluyeron un brazo de cirugía exclusiva, sólo el estudio del NSABP R-01 empleó un esquema de irradiación sin interrupciones, con dosis totales y técnicas de irradiación similares a los estándares actuales.

### **I. 10.3.2.- Radioterapia preoperatoria. Comparación con la cirugía exclusiva**

Las potenciales ventajas de la irradiación preoperatoria incluyen la disminución del riesgo de siembra tumoral intraoperatoria por la irradiación previa de las células tumorales, la menor toxicidad aguda al incluir en el volumen de irradiación un volumen menor de intestino delgado, la menor hipoxia tumoral al no existir cirugía previa, y la posibilidad de que la reducción del tumor permita conservar el esfínter en un mayor número de pacientes (170).

El sobretratamiento de los pacientes con tumores en estadios precoces (T1-T2N0) o con tumores diseminados al diagnóstico, pese al uso de técnicas de imagen de alta definición disponibles en la actualidad (ultrasonografía endorectal, RM de alta resolución) constituye el principal inconveniente de la radioterapia preoperatoria (54,171-172).

La radioterapia preoperatoria se administra, según preferencias de los distintos grupos que tratan cáncer de recto, siguiendo dos esquemas diferentes. El primero de ellos, de frecuente utilización en el norte de Europa y países escandinavos, es un esquema intensivo de corta duración, y consiste en la administración de una dosis de 25 Gy en 5 fracciones y 5 días. El segundo esquema emplea dosis totales y fraccionamiento convencionales, habitualmente 45-50.4 Gy en 25-28 fracciones.

Los dos estudios aleatorizados más extensos que compararon irradiación preoperatoria seguida de cirugía con cirugía exclusiva en cáncer de recto

emplearon un esquema de irradiación hipofraccionado, con dosis de 5 Gy por fracción (173-175) (**Tabla 4**). En ambos estudios la irradiación se asoció a un incremento significativo de la probabilidad de control local. Además, en uno de estos estudios, el Swedish Rectal Cancer Trial, la irradiación preoperatoria hipofraccionada se asoció a un incremento significativo de la supervivencia global (175).

Dos meta-análisis que han evaluado el efecto de la irradiación preoperatoria, incluyendo estudios aleatorizados que emplearon esquemas de fraccionamiento convencional y estudios que emplearon esquemas hipofraccionados, coinciden en observar una reducción de las recidivas locales en los pacientes aleatorizados a irradiación preoperatoria (176,177). Además, uno de estos meta-análisis observó diferencias significativas en la supervivencia global (176).

El estudio del Dutch Colorectal Cancer Group, que comparó irradiación hipofraccionada y cirugía con cirugía exclusiva, también analizó la toxicidad aguda durante la irradiación, las complicaciones durante la cirugía y la mortalidad postoperatoria (178). Los autores concluyen que la toxicidad aguda durante la irradiación es muy infrecuente, que las complicaciones de la cirugía son mayores en los pacientes irradiados ( $P=0.008$ ), y, finalmente, que no hay diferencias en la mortalidad postoperatoria (4.0% con radioterapia frente a 3.3% sin radioterapia) ni en el número de reintervenciones. Otro estudio publicado posteriormente por el mismo grupo, en esta ocasión de coste-beneficio, sugiere que, aún asumiendo que la radioterapia preoperatoria no

mejoró la supervivencia, la disminución de la recaída local tumoral supuso una reducción global de los costes sanitarios a largo plazo (179).

**Tabla 4. Estudios aleatorizados que han comparado radioterapia preoperatoria intensiva de corta duración seguido de cirugía con cirugía**

Estudio	Dosis total	N.-pac		Control local (%)			Supervivencia 5a (%)		
	Gy/								
	N.- fracciones	RT	Cirugía	RT	Cirugía	P<0.05	RT	Cirugía	P<0.05
Swedish Rectal									
Cancer Trial (175)	25 / 5	553	557	88	73	sí	58	48	sí
Dutch Colorectal									
Cancer Group (174)	25 / 5	924	937	94	88	sí	64	63	no

### **I. 10.3.3.- Radioquimioterapia postoperatoria. Comparación con la cirugía exclusiva**

En la Conferencia de Consenso del NIH (National Institutes of Health) de 1990 se concluyó que la quimioterapia asociada a radioterapia es el tratamiento estándar adyuvante después de la cirugía en los pacientes con cáncer de recto en estadios pT3 y/o pN1-2 (180). Esta recomendación se basó en los ensayos clínicos fase III que compararon radioquimioterapia postoperatoria con cirugía exclusiva (GITSG 7175) o cirugía asociada a radioterapia postoperatoria (Mayo/NCCTG 79-47-51) y demostraron una mejoría de las supervivencias libre de enfermedad y global (166).

**I. 10.3.4.- *Radioquimioterapia preoperatoria. Comparación con la cirugía exclusiva***

No se han publicado estudios aleatorizados que comparen la radioquimioterapia preoperatoria con la cirugía exclusiva. Esta modalidad de tratamiento ha sido comparada en estudios aleatorizados con otras asociaciones de irradiación o de radioquimioterapia y cirugía, lo que se describirá más adelante.

**I. 10.3.5.- *Estudios comparativos de los distintos esquemas de radioterapia y radioquimioterapia adyuvante***

Aparte de los estudios aleatorizados ya mencionados que han evaluado el efecto de la irradiación preoperatoria, de la irradiación postoperatoria y de la radioquimioterapia postoperatoria asociadas a la cirugía con la cirugía exclusiva, varios estudios aleatorizados han comparado los distintos esquemas de asociación de radioterapia o de radioquimioterapia con la cirugía, con el fin de definir el esquema de combinación más idóneo.

**I. 10.3.5.1.- *Radioquimioterapia preoperatoria frente a radioterapia preoperatoria***

La radioquimioterapia preoperatoria ha sido comparada en estudios aleatorizados con la irradiación preoperatoria hipofraccionada y con la irradiación preoperatoria administrada con un fraccionamiento convencional.

Es preciso señalar que el esquema de radioquimioterapia preoperatoria difiere de la irradiación preoperatoria hipofraccionada no sólo en la administración de quimioterapia concomitantemente con la irradiación, sino también en el

fraccionamiento de la irradiación y en el intervalo entre en final de la irradiación y la cirugía. Los esquemas de irradiación preoperatoria emplean un fraccionamiento convencional y el intervalo entre la irradiación y la cirugía es más largo en los esquemas de radioquimioterapia, lo que puede permitir una mayor reducción tumoral (181), un cambio en el estadio del tumor (subestadificación), y, potencialmente, la conservación del esfínter en un mayor número de pacientes.

En el estudio aleatorizado realizado en colaboración por varios centros de Polonia, que comparó la irradiación preoperatoria hipofraccionada con la radioquimioterapia con fraccionamiento convencional, las tasas de subestadificación tumoral fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron radioquimioterapia, pero no se observaron diferencias significativas en la probabilidad de conservación del esfínter (148).

La radioterapia preoperatoria con fraccionamiento convencional ha sido comparada con la radioquimioterapia preoperatoria en estudios aleatorizados realizados, respectivamente, por el grupo de radioterapia de la EORTC y por la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. En ambos estudios se observó que las tasas de recidiva local fueron significativamente más bajas en los pacientes que recibieron radioquimioterapia, sin que se observasen diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la supervivencia global (149,150).

**I. 10.3.5.2.- *Radioquimioterapia preoperatoria frente a radioquimioterapia postoperatoria***

En base a los resultados del estudio del GIST (166), la radioquimioterapia postoperatoria fue propuesta como tratamiento estándar del cáncer de recto avanzado en la conferencia del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (180), aunque esta propuesta no fue ampliamente aceptada en países europeos, en los que se consideró como tratamiento estándar la radioterapia preoperatoria (150).

Tres estudios aleatorizados han comparado la radioquimioterapia postoperatoria con la radioquimioterapia preoperatoria con la intención de definir la secuencia más adecuada de tratamiento del cáncer de recto avanzado. Dos de estos estudios, realizados en los Estados Unidos (INT 0147, NSABP R-03), fueron cerrados prematuramente debido a dificultades para la inclusión de pacientes. El NSABP R-03 consiguió aleatorizar menos de 300 pacientes de los 900 previstos. En un análisis preliminar, se observó que los 123 pacientes aleatorizados a tratamiento preoperatorio tuvieron mejor supervivencia a 3 años (85% frente a 78%) y una menor recaída local (5% frente a 9%) comparado con los 130 pacientes del brazo de tratamiento postoperatorio ( $P$  =no significativa) (182).

El estudio del German Rectal Cancer Study Group aleatorizó 427 pacientes para recibir radioquimioterapia preoperatoria y 402 pacientes para recibir radioquimioterapia postoperatoria. La supervivencia global a 5 años fue del 76% y del 74%, respectivamente ( $P=0.80$ ); la incidencia acumulada de recidiva

local a 5 años fue del 6% y del 13%, respectivamente ( $P=0.006$ ); la toxicidad aguda grado 3-4 fue del 27% y del 40%, respectivamente ( $P=0.001$ ); y, finalmente, la toxicidad tardía fue del 14% y del 24%, respectivamente ( $P=0.01$ ) (51).

Las comparaciones en estudios aleatorizados entre la radioquimioterapia preoperatoria y la radioterapia preoperatoria hipofraccionada, la radioterapia preoperatoria con fraccionamiento convencional y la radioquimioterapia postoperatoria, descritas anteriormente, han probado la ventaja del esquema de radioquimioterapia preoperatoria en el control local y en las toxicidades aguda y tardía. Estos resultados confirman que el esquema de radioquimioterapia preoperatoria es la opción preferible en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, y son la base de su progresiva implantación como tratamiento estándar en este grupo de pacientes.

#### **I. 10.3.6.- Toxicidad asociada a la irradiación pélvica**

La aparición de complicaciones como consecuencia de la radioterapia pélvica depende del volumen de irradiación, duración total del tratamiento, fraccionamiento, energía, dosis total, técnica, y secuencia de tratamiento (164).

Los efectos secundarios agudos tales como diarrea (intestino delgado), tenesmo rectal, y disuria son muy frecuentes durante el tratamiento, y desaparecen en un intervalo de algunas semanas después de acabar la radioterapia (183). Las complicaciones derivadas de la afectación del intestino delgado son proporcionales al volumen del mismo incluido en el campo de



irradiación (184). En los pacientes que reciben tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia, la dosis de 5-fluorouracilo está limitada por la enteritis r dica (164).

Las complicaciones tardías son menos frecuentes, pero de mayor gravedad. La sintomatología tardía suele aparecer a los 6-18 meses desde el fin de la irradiación, y comprende con mayor frecuencia síntomas intestinales como diarrea persistente, rectitis, y cuadro de obstrucción y/o perforación intestinal; y en menor grado síntomas urinarios como incontinencia y cistitis r dica. La incidencia de obstrucción intestinal en pacientes que han recibido radioterapia pélvica postoperatoria que precisa de intervención quirúrgica es del 4 al 12%, y algunos autores no encuentran diferencias en la frecuencia de aparición de esta complicación cuando comparan con pacientes que no han recibido irradiación (185).

La irradiación preoperatoria produce menos toxicidad intestinal que la postoperatoria. En el estudio del grupo alemán CAO/ ARO/ AIO-94, que compara radioquimioterapia preoperatoria con radioquimioterapia postoperatoria, las tasas de toxicidad gastrointestinal grado 3-4 fueron significativamente más bajas en el grupo de tratamiento preoperatorio (aguda: 12% frente a 18%,  $P= 0.04$ ; tardía: 9% frente a 15%,  $P= 0.07$ ) (51).

#### **I. 10.4.- Quimioterapia**

La quimioterapia, es una de las modalidades terapéuticas adyuvantes del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, y cumple fundamentalmente dos objetivos:

- asociada a radioterapia, potenciar el efecto local con disminución de la recidiva;
- como tratamiento sistémico, favoreciendo la erradicación de las micrometástasis, y por tanto de la diseminación a distancia.

Durante los últimos 50 años la quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer colo-rectal se ha basado en la utilización de 5-fluorouracilo. Los primeros estudios aleatorizados que compararon cirugía exclusiva con cirugía más quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores en estadios II-III, observaron una mayor supervivencia con quimioterapia, pero sin repercusión en el control local (166,168). Un ensayo posterior incluyó un brazo con radioquimioterapia postoperatoria, y en este caso se observó mejoría del control local, pero no se observó una mayor supervivencia con respecto al brazo con quimioterapia exclusiva (186). Estos primeros ensayos administraban 5-fluorouracilo en bolus, asociado a metil-CCNU que fue eliminado en estudios posteriores porque no añadía beneficio alguno y sí añadía toxicidad (187).

A la vista de los resultados positivos del NCCTG 864751 en el tratamiento adyuvante postoperatorio del cáncer de recto, el ensayo del INT 0144 fue rediseñado, para valorar la posible modulación de 5-fluorouracilo en infusión

continua con leucovorín y levamisol (188). Tal y como se observó en el INT 0144 inicial, la modulación de 5-fluorouracilo en infusión continua no mejoró los resultados. El estudio mantuvo un brazo control con 5-fluorouracilo en bolus, y en esta ocasión no se observaron diferencias con 5-fluorouracilo en infusión continua ni en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global. Lo que sí se observó fue una menor toxicidad aguda hematológica con 5-fluorouracilo en infusión continua que con 5-fluorouracilo en bolus (toxicidad hematológica grado 3-4 del 4% y del 49%-55%, respectivamente).

Los resultados del INT 0144 obtenidos con radioquimioterapia postoperatoria, sirvieron de base para utilizar 5-fluorouracilo en combinación con radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de recto. En diferentes ensayos clínicos que han utilizado radioquimioterapia preoperatoria con 5-fluorouracilo, se ha observado una reducción significativa de la recidiva local, pero sin que se asocie a una mayor supervivencia (51,148-150,189).

#### **I. 10.4.1.- *Nuevos fármacos asociados a radioterapia preoperatoria***

El grupo de nuevos fármacos empleados en combinación con radioterapia es muy variado, e incluye desde diferentes agentes quimioterápicos entre los que cabe destacar las fluoropirimidinas orales, el oxaliplatino y el irinotecán, hasta moléculas dirigidas hacia nuevas dianas entre los que se incluyen los anticuerpos monoclonales como son el bevacizumab y el cetuximab. La aplicación de estos fármacos en radioquimioterapia preoperatoria se basa en los resultados obtenidos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (190-192) y del cáncer colo-rectal diseminado (193-197).

**I. 10.4.1.1.- Fluoropirimidinas orales**

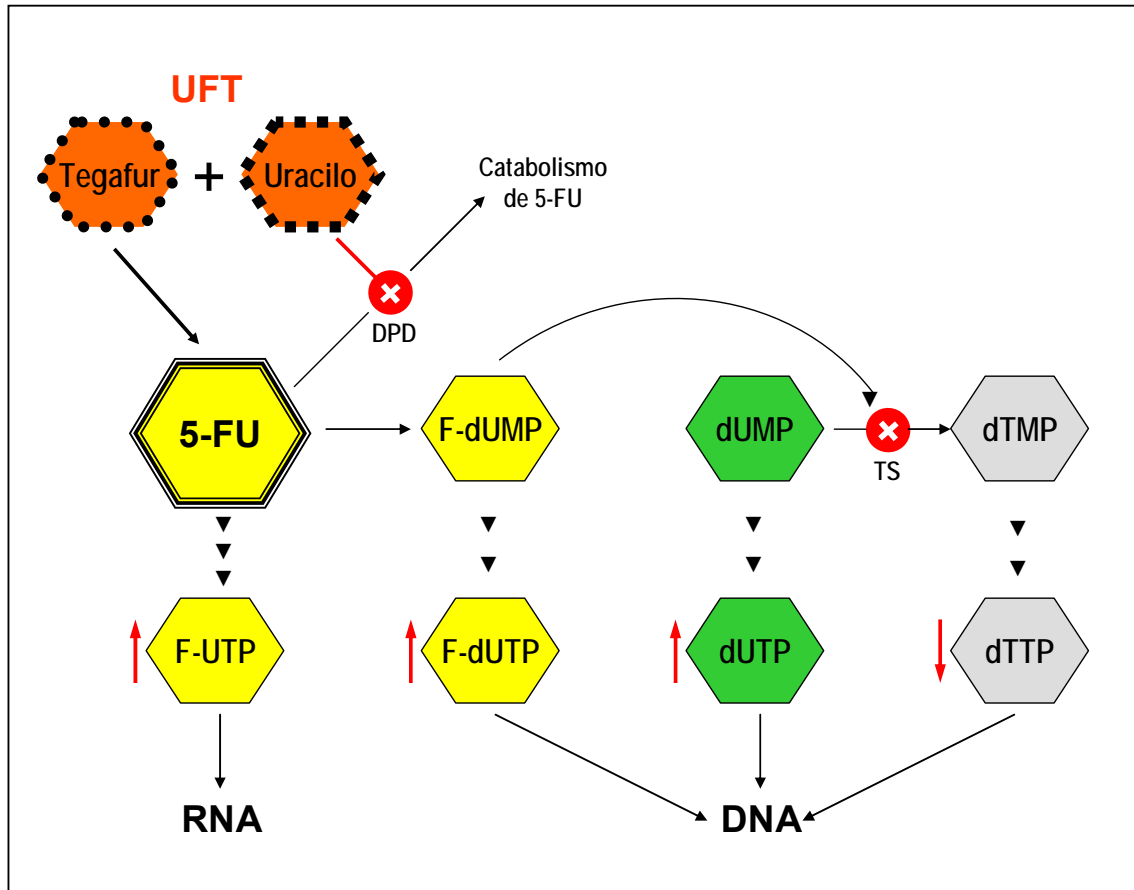
Las fluoropirimidinas orales constituyen una alternativa real al 5-fluorouracilo. Se han realizado estudios de farmacocinética que no han encontrado diferencias entre la administración oral de fluoropirimidinas y la administración intravenosa de 5-fluorouracilo (198). La administración oral repetida durante el transcurso de la irradiación, reproduce de forma sencilla y cómoda para el paciente la administración intravenosa continua de 5-fluorouracilo combinada con radioterapia. La preferencia del paciente por la administración oral ha sido reseñada en algunos estudios publicados (199,200). Se han combinado diferentes fluoropirimidinas orales con radioterapia preoperatoria en estudios fase II, observándose resultados aparentemente similares en eficacia y toxicidad (201-206). Sin embargo, no existen datos de estudios aleatorizados fase III que comparen las fluoropirimidinas orales con 5-fluorouracilo intravenoso.

El **UFT** es una fluoropirimidina oral resultado de la combinación de tegafur y uracilo en una relación molar fija 1:4. El tegafur es una prodroga que se metaboliza a nivel hepático dando lugar a 5-fluorouracilo (207) (**Figura 2**). El uracilo bloquea competitivamente la dihidropirimidina deshidrogenasa, que es la enzima responsable del catabolismo del 5-fluorouracilo, y como consecuencia contribuye al aumento de la concentración en las células tumorales del 5-fluorouracilo (208). Una vez en el interior de la célula, el 5-fluorouracilo es convertido, a través de diferentes vías metabólicas, en sus formas citotóxicas. La fluorouridina trifosfato (F-UTP) es incorporada al ácido

ribonucleico (RNA), interfiriendo con la síntesis de proteínas. La fluoro-desoxiuridina trifosfato (F-dUTP) es incorporada en el ácido desoxirribonucleico (DNA), y presumiblemente actuaría inhibiendo la transcripción y dañando la cromatina. La fluoro-desoxiuridina monofosfato (F-dUMP) produce citotoxicidad a través de dos mecanismos; en presencia de folatos, inhibe la timidilato sintetasa y consecuentemente disminuye la concentración intracelular de desoxitimidina trifosfato (dTTP) que conlleva a un déficit de replicación del DNA, siendo éste el principal mecanismo citotóxico del 5-fluorouracilo; la inhibición de la timidilato sintetasa también supone el acúmulo intracelular en exceso de desoxiuridina monofosfato (dUMP) que es incorporada al DNA y produce alteraciones en la reparación y, finalmente, fragmentación del DNA y la muerte celular. La asociación de UFT y leucovorín se justifica por la modulación que ejerce el leucovorín sobre el 5-fluorouracilo, aumentando los niveles intracelulares de folatos que estabilizan la unión de la F-dUMP con la timidilato sintetasa y, por tanto, incrementando la inhibición de la misma.

También se ha utilizado **tegafur** solo (sin uracilo) en el tratamiento preoperatorio del cáncer de recto, porque de esta forma sería más predecible la farmacocinética y biodistribución del fármaco (203).

**Figura 2. UFT: representación esquemática del mecanismo de acción a partir de sus componentes tegafur y uracilo**



Abreviaturas: 5-FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur. DPD: dihidropirimidina deshidrogenada. TS: timidilato sintetasa. F-UTP: fluorouridina trifosfato. F-dUMP: fluoro-desoxiuridina monofosfato. F-dUTP: fluoro-desoxiuridina trifosfato. dUMP: desoxiuridina monofosfato. dUTP: desoxiuridina trifosfato. dTMP: desoxitimidina monofosfato. dTTP: desoxitimidina trifosfato. RNA: ácido ribonucleico. DNA: ácido desoxirribonucleico

La **capecitabina** es una prodroga que se convierte en 5-fluorouracilo, preferentemente en el tejido tumoral, después de un triple paso enzimático (209). El perfil de toxicidad de la capecitabina es similar al observado cuando se administra 5-fluorouracilo en infusión continua, y consiste fundamentalmente en diarrea. Sin embargo, el síndrome de mano-pie se produce con más frecuencia en los pacientes que reciben capecitabina (210,211). En este momento se encuentra abierto el ensayo clínico NSABP-R-04 (estudio fase III), que compara capecitabina con 5-fluorouracilo en combinación con radioterapia preoperatoria en el tratamiento de pacientes con cáncer de recto resecable localmente avanzado.

#### **I. 10.4.1.2.- Oxaliplatino. Irinotecán**

El oxaliplatino y el irinotecán se están empleando asociados a 5-fluorouracilo y a capecitabina en el tratamiento preoperatorio con radioquimioterapia del cáncer rectal localmente avanzado. Se han publicado resultados de estudios en fase I-II en los que se observó una buena tolerancia y un número elevado de respuestas patológicas (212-219).

#### **I. 10.4.1.3.- Bevacizumab. Cetuximab**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), mediador clave de la angiogénesis, que bloquea la unión del VEGF a sus receptores en las células endoteliales vasculares y como consecuencia inhibe la angiogénesis tumoral.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal que inhibe de forma competitiva la unión del ligando al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que se encuentra sobreexpresado en las células tumorales.

Tanto el bevacizumab como el cetuximab son activos en el tratamiento sistémico del cáncer colo-rectal, y presentan sinergismo cuando se administran de forma simultánea a la irradiación (220). Por este motivo se está investigando su uso, todavía en estudios fase I-II, en combinación con radioquimioterapia neoadyuvante en el tratamiento preoperatorio del cáncer de recto localmente avanzado (221-223).

**I. 10.4.2.- *Quimioterapia postoperatoria en pacientes que han recibido radioquimioterapia preoperatoria***

La administración de quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado se basó en los resultados de los primeros estudios aleatorizados que compararon cirugía exclusiva con cirugía más quimioterapia, que demostraron una mayor supervivencia en el brazo de quimioterapia (166,168).

Cuando se emplea radioquimioterapia preoperatoria, los pacientes también reciben, como parte del esquema de tratamiento, quimioterapia adyuvante después de la cirugía (51).



Sin embargo, en dos grandes estudios aleatorizados recientemente publicados (FFCD 9203; EORTC 2291), se ha cuestionado el valor de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia (149,150). En ambos estudios todos los pacientes recibieron radioterapia preoperatoria y, según el brazo de tratamiento asignado, se asociaba o no a quimioterapia preoperatoria y/o quimioterapia postoperatoria. La administración de quimioterapia en algún momento del tratamiento se asoció de forma significativa con un aumento del control local, pero no se acompañó de una mayor supervivencia. Un análisis posterior del estudio de EORTC, encontró un subgrupo de pacientes que sí presentó un aumento de la supervivencia y que, en contra de lo que se podría esperar, se correspondía con el más favorable por haber presentado una respuesta patológica mayor (ypT0-2) (224). En todos los casos la quimioterapia administrada se basó en 5-fluorouracilo. La utilización de nuevos fármacos en combinación, como ya se están empleando en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, y asociados a radioterapia, podría beneficiar a los pacientes con tumores de pronóstico desfavorable (192,225,226).

## ***JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS***

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **II. 1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

En los pacientes con cáncer de recto avanzado tratados con cirugía exclusiva la recidivas locales son frecuentes y tienen un efecto muy negativo en la calidad de vida, lo que ha motivado diversos estudios de investigación clínica para evaluar la eficacia de la asociación de otros tratamientos, en particular la asociación de radioterapia o de radioquimioterapia, para reducir el riesgo de recidiva e incrementar la probabilidad de supervivencia. Los resultados de estos estudios de investigación clínica han probado varios hechos sobre la eficacia y los efectos adversos de determinados esquemas de adyuvancia en comparación con la cirugía exclusiva o en comparación con otros esquemas de adyuvancia. Estos hechos o evidencias se describen a continuación y constituyen la base sobre la que se fundamenta el presente estudio que compara un esquema de adyuvancia experimental, que incluye la administración de la fluoropirimidina oral UFT, con un esquema estándar con eficacia terapéutica probada.

1.- La radioquimioterapia postoperatoria es una de las modalidades de tratamiento adyuvante que reduce significativamente la probabilidad de recidiva local en pacientes con carcinoma de recto avanzado y que posiblemente incrementa la probabilidad de supervivencia. Esta modalidad de tratamiento adyuvante fue recomendada como tratamiento

estándar por la Conferencia para Desarrollo de un Consenso de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos para los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III) (180).

2.- La radioterapia y la radioquimioterapia postoperatorias se asocian a toxicidad intestinal que puede llegar a comprometer el normal funcionamiento del recto (227).

3.- La radioterapia preoperatoria es otra modalidad de tratamiento asociado a la cirugía que reduce significativamente la probabilidad de recidiva local y que posiblemente incrementa la probabilidad de supervivencia (173,175). Esta modalidad de tratamiento fue recomendada como tratamiento estándar en algunos países europeos.

4.- En estudios aleatorizados, la irradiación preoperatoria no dio lugar a un aumento significativo de la toxicidad intestinal (178).

5.- La radioquimioterapia preoperatoria potencia el efecto tumoricida de la irradiación y como resultado se obtiene una mayor tasa de respuestas tumorales patológicas completas (212,228,229)

6.- La probabilidad de recidiva local en los pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria es menor que en los que reciben radioterapia preoperatoria (149,150).

7.- El 5-fluorouracilo, asociado o no a leucovorín, ha sido el fármaco asociado a la irradiación en los estudios de radioquimioterapia preoperatoria y de radioquimioterapia postoperatoria, y es el fármaco considerado estándar para los tratamientos asociados (51).

8.- El UFT es una asociación de tegafur, una fluoropirimidina oral, y uracilo, desarrollada con el objetivo de simular un tratamiento de infusión intravenosa continua de 5-fluorouracilo (198) e, hipotéticamente obtener, al igual que en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (190), la misma eficacia terapéutica que el 5-fluorouracilo en el tratamiento combinado con irradiación preoperatoria del cáncer de recto, con la ventaja de la administración oral.

9.- La tasa de respuestas de la combinación de radioterapia preoperatoria y UFT, evaluada en un estudio fase II, es aparentemente similar a la tasa de respuestas obtenida con irradiación preoperatoria y 5-fluorouracilo (201).

En base a las evidencias científicas mencionadas se consideró justificado comparar, en un estudio con asignación aleatoria de tratamientos, la eficacia terapéutica de un esquema combinado de irradiación preoperatoria y quimioterapia oral con UFT y leucovorín con un esquema estándar de irradiación preoperatoria y quimioterapia intravenosa con 5-fluorouracilo y leucovorín, que en estudios previos ha probado ser al menos equivalente en

eficacia a los demás esquemas de asociación de cirugía y radioterapia o radioquimioterapia.

## **II. 2.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Los objetivos del estudio “Radioquimioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de recto: estudio aleatorizado que compara la administración oral de tegafur-uracilo y leucovorín con la administración intravenosa de 5-fluorouracilo y leucovorín” incluyen:

- 1.- Como primer objetivo primario, comparar, mediante un estudio prospectivo empleando el método de asignación aleatoria de tratamientos, las tasas de respuestas patológicas completas de un tratamiento experimental consistente en la administración de UFT y leucovorín concomitante a la irradiación pélvica con un tratamiento estándar consistente en la administración de 5-fluorouracilo intravenoso y leucovorín concomitante al mismo tratamiento de irradiación pélvica.
- 2.- Como segundo objetivo primario, comparar la tasa de resecabilidad del tratamiento experimental con la del tratamiento estándar.
- 3.- Como objetivos secundarios, comparar la reducción del estadio tumoral (T), la reducción del estadio ganglionar (N), la toxicidad, la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la probabilidad acumulada de recidiva local y la probabilidad acumulada de

diseminación a distancia del tratamiento experimental con las del tratamiento estándar.

4.- Como objetivo adicional, evaluar la influencia de varios factores clínicos (edad, sexo, estadio clínico T, estadio clínico N, distancia del tumor al margen anal, grado de diferenciación de la biopsia, niveles de CEA, estadio patológico T, estadio patológico N y grado de diferenciación de la pieza quirúrgica) y factores relacionados con el tratamiento (dosis de radioterapia; cumplimiento de la quimioterapia concomitante; tipo de cirugía, RAB o AAP; y administración de quimioterapia postoperatoria adyuvante) sobre la probabilidad de respuesta patológica, la probabilidad de supervivencia global, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, la probabilidad actuarial de control local y la probabilidad actuarial de control a distancia.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **III. 1.- TIPO DE ENSAYO Y DISEÑO DEL MISMO**

Este es un ensayo clínico prospectivo, multicéntrico y aleatorizado que compara la administración intravenosa de 5-fluorouracilo y leucovorín (FU+LV) con la administración oral de tegafur-uracilo y leucovorín (UFT+LV) de forma concomitante con radioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

En el estudio han participado los Servicios de Oncología Radioterápica de tres hospitales de ámbito nacional: Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, centro promotor del estudio; Hospital de Navarra, Pamplona; y el Centro Oncológico de Galicia, A Coruña.

Este estudio de investigación clínica ha cumplido las normas éticas dictadas por la Asociación Médica Mundial de la Declaración de Helsinki, la guía de la Buena Práctica Clínica, lo establecido en esta materia por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, así como la supervisión de los diferentes Comités Éticos de Investigación Clínica de cada centro participante.

Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento previo a su inclusión en el estudio.

### **III. 2.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

El ensayo se inició en 1999, y estaba prevista la inclusión de un total de 244 pacientes en 2 años.

Para su inclusión en el estudio, los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios:

1. Diagnóstico histológico de adenocarcinoma obtenido mediante biopsia del tumor del recto.
2. Diagnóstico, tras estadificación clínica con ecografía endorectal y TC abdomino-pélvico, de cáncer de recto localmente avanzado sin evidencia de diseminación a distancia; considerando cánceres de recto localmente avanzados los tumores resecables estadio T3, los tumores irresecables (T4) y los tumores que presentaban metástasis ganglionares en los estudios de estadificación (N+).
3. Edad igual o inferior a 80 años.
4. Buen estado general medido según la escala de ECOG (0-2).
5. Adecuada reserva medular: leucocitos  $\geq$  4.000/ml y plaquetas  $\geq$  100.000/ml.
6. Adecuada función renal y hepática.
7. Firma de consentimiento informado.

Se consideraron criterios de exclusión para participar en el ensayo clínico los siguientes:

1. Presencia de enfermedad metastásica a distancia.
2. Histología distinta de adenocarcinoma.
3. Cirugía previa sobre el tumor o áreas ganglionares. Los pacientes que debutaron con una obstrucción intestinal, como consecuencia del tumor rectal, fueron incluidos en el estudio si sólo habían sido sometidos a una cirugía de derivación.
4. Quimioterapia previa.
5. Radioterapia pélvica previa.
6. Antecedente de otro tumor maligno.
7. Enfermedad concomitante grave.
8. Incapacidad social, psíquica, o geográfica para cumplir con el esquema de tratamiento.

### **III. 3.- ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

Los pacientes con adenocarcinoma de recto localmente avanzado que cumplían criterios para poder participar en este ensayo clínico, fueron aleatorizados de forma centralizada, y asignados a recibir FU+LV intravenoso, o bien a recibir UFT+LV oral. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en bloques de 10, y estratificados por centro.

La radioterapia consistió en la administración de una dosis total de 45 Gy, empleando fotones de energías de 6-15 MV generados por aceleradores lineales, distribuida en 25 fracciones de 1.8 Gy, cinco fracciones por semana, sobre la pelvis, a través de tres o cuatro campos conformados.

Los pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV recibían dos ciclos de quimioterapia durante la primera y la quinta semanas de la irradiación. Cada ciclo consistía en la administración intravenosa y en bolus de LV a una dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>, seguido de 5-fluorouracilo a una dosis de 350 mg/m<sup>2</sup>, durante cinco días consecutivos.

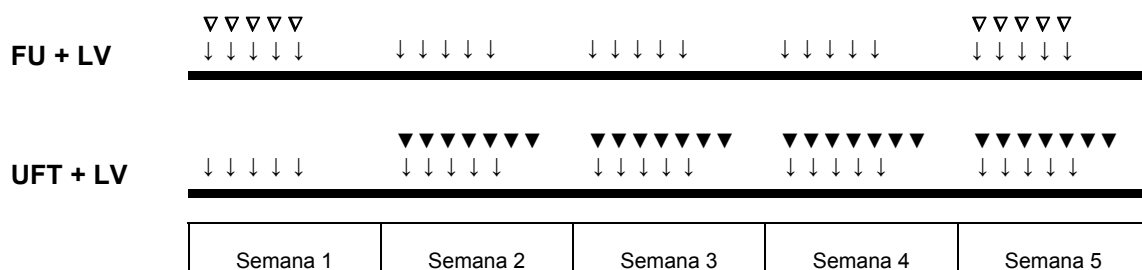
Los pacientes aleatorizados al brazo de UFT+LV recibían a partir del día 8 de la irradiación de forma consecutiva (total 28 días), LV oral a una dosis de 12,5 mg dos veces al día, y UFT oral a una dosis de 300 mg/m<sup>2</sup>/día repartido en tres tomas.

El protocolo establecía que la cirugía había de realizarse entre la cuarta y la sexta semana después del fin del tratamiento con radioquimioterapia. El protocolo no establecía el tipo de procedimiento quirúrgico que había que realizar (RAB, AAP), dejándolo a criterio de cada centro participante. En el protocolo tampoco se especificaba la técnica quirúrgica de resección, y por tanto no exigía la realización de exéresis total meso-rectal.

El protocolo tampoco establecía la obligatoriedad de administrar quimioterapia adyuvante postoperatoria, pero se recomendó su utilización en los pacientes que tras la intervención quirúrgica presentasen estadios patológicos II-III.

En la **Figura 3** se muestran los esquemas de tratamiento con radioquimioterapia de los dos grupos del estudio.

**Figura 3. Radioquimioterapia: esquemas de tratamiento empleados en el ensayo**



Abreviaturas: FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur. LV: leucovorín.

- ▽ FU 350 mg/ m<sup>2</sup>/ día, días 1 - 5, 29 - 33; LV 20 mg/ m<sup>2</sup>/ día, días 1 - 5, 29 - 33
- ▼ UFT 300 mg/ m<sup>2</sup>/ día, días 8 - 35; LV 12,5 mg x 2/ día
- ↓ Radioterapia 1,8 Gy/ día, 5 días/ semana, semanas 1-5

### **III. 4.- EXAMEN ANATOMOPATOLÓGICO**

El protocolo del ensayo exigía el registro de los siguientes datos anatomopatológicos obtenidos del estudio de la pieza de resección quirúrgica: la presencia o ausencia de tumor viable; las dimensiones del tumor residual medido macroscópicamente y microscópicamente; la distancia del tumor al borde de resección; el número total de ganglios linfáticos aislados, y el número de ganglios metastáticos; y la estadificación patológica del tumor primario (pT) y de los ganglios (pN).

El protocolo no requería información acerca de la distancia del tumor al margen radial.

### **III. 5.- EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS**

La toxicidad aguda atribuible al tratamiento con radioquimioterapia fue evaluada de acuerdo con los “Common Toxicity Criteria” (CTC) del “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG). Para la valoración de las complicaciones tardías se emplearon las escalas propuestas por el “Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer” (RTOG/EORTC).

#### **III. 5.1.- *Monitorización de la toxicidad aguda***

Durante el tratamiento, los pacientes fueron monitorizados semanalmente para valorar la toxicidad aguda. En la presencia de toxicidad hematológica aguda

grado 3-4, y/o diarrea grado 3-4, se suspendían tanto la quimioterapia como la radioterapia. Una vez resuelta dicha toxicidad, sólo se reanudaba la administración de la radioterapia. También fueron evaluadas las complicaciones perioperatorias.

### **III. 5.2.- *Monitorización de los efectos adversos tardíos***

Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes fueron evaluados cada dos meses durante el primer semestre, cada tres meses durante el segundo semestre, cada seis meses en los siguientes cuatro años, y posteriormente cada año. En cada visita se recogieron todos aquellos datos y episodios que pudieran guardar relación con complicaciones de aparición tardía derivados del tratamiento con radioquimioterapia.

### **III. 6.- EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

La respuesta patológica completa se definió como la ausencia de células tumorales viables en el tumor primario (ypT0), y en los ganglios linfáticos (ypN0). También se consideró que se había obtenido una respuesta completa cuando en la pieza quirúrgica sólo se identificaban acúmulos acelulares de mucina.

La resecabilidad fue definida como la resección macroscópicamente completa del tumor y de los ganglios patológicos.

La subestadificación o disminución del estadio tumoral (T) se definió por la obtención de estadios postoperatorios tumorales (ypT) inferiores a los que presentaban estos mismos tumores antes del tratamiento con radioquimioterapia (cT). De igual forma, la definición de subestadificación ganglionar se refería a la observación de un estadio ganglionar postoperatorio (ypN) inferior al estadio ganglionar previo al tratamiento con radioquimioterapia (cN).

### **III.7.- SEGUIMIENTO**

Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes fueron evaluados cada dos meses durante el primer semestre, cada tres meses durante el segundo semestre, cada seis meses en los siguientes cuatro años, y posteriormente cada año. En cada evaluación se recogían datos obtenidos de la anamnesis y de la exploración física, de la valoración de la morbilidad tardía, así como de los resultados de una analítica (hemograma y bioquímica). La realización de otras exploraciones complementarias, tales como rectoscopia, ecografía abdominal, TC de abdomen y pelvis, y RX de tórax, dependió de los síntomas y hallazgos clínicos que presentasen los pacientes.



### III. 8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los objetivos primarios del estudio fueron la comparación de las tasas de respuesta completa y de las tasas de resecabilidad.

El estudio fue diseñado como un ensayo comparativo con un poder estadístico del 80% para rechazar la hipótesis nula, que establecía que la tasa de respuesta patológica completa del tratamiento experimental (UFT+LV) era igual a la tasa de respuesta patológica completa del tratamiento estándar (FU+LV), si la diferencia real entre las respuestas patológicas de ambos tratamientos fuese mayor del 10%. El cálculo de casos que era necesario asignar a cada brazo del ensayo se basó en la tasa de respuestas completas del 13.5% observada con FU+LV en un ensayo de la EORTC (230) y en la tasa de respuestas completas del 17% observada con UFT+LV en un ensayo fase II previo (201). Considerando estos datos, se calculó que el número de pacientes por brazo del estudio necesario para obtener un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia mayor del 10% en la tasa de respuesta completa con un error de tipo I de 0,05 y con una tasa de abandono del estudio del 10%, era de 122.

La supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron calculados desde la fecha de la aleatorización. Para el cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, todas las muertes, independientemente de la causa que las produjo, fueron consideradas eventos.

Para el cálculo de las incidencias acumuladas de recidiva local y de recidiva a distancia se utilizó el programa de estadística NCSS versión 2005. El resto del análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 10.0.

El estudio estadístico comprende una parte descriptiva en la que las variables discretas se describen con el número de casos y porcentajes, y las variables continuas se presentan con la mediana y los valores extremos. Se realizó un análisis inicial de la homogeneidad de las características de los pacientes incluidos en los dos grupos de tratamiento, FU+LV y UFT+LV, En las variables discretas se empleó la prueba  $\chi^2$  de Yates para comparar proporciones. La prueba t de Student se utilizó para comparar las variables continuas que seguían una distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney se empleó para comparar las variables continuas que no seguían una distribución normal. Los métodos estadísticos empleados en el análisis de la supervivencia permiten determinar la probabilidad de ocurrencia de un evento a lo largo del tiempo. El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier (231). La comparación de supervivencia entre grupos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank-test).

El modelo de Cox de riesgos proporcionales se empleó para calcular la relación de riesgos (riesgo relativo) y los intervalos de confianza del 95% del riesgo relativo (232). El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte, o fracaso de un paciente, con los factores de riesgo seleccionados.

La incidencia acumulada de eventos (recidiva local y recidiva a distancia) se estimó mediante el análisis de riesgos competitivos propuesto por Gooley (233). Un riesgo competitivo se define como un evento cuya ocurrencia excluye la aparición de otro bajo examen o fundamentalmente altera la probabilidad de ocurrencia de este otro evento. Por ejemplo, la muerte sin recidiva es un riesgo competitivo (si el paciente fallece, no se puede saber si va a presentarse o no recidiva a partir de ese instante porque ya está muerto). En el cálculo de la incidencia acumulada de la recidiva local y de la recidiva a distancia, se consideraron eventos los pacientes en los que se documentó recidiva o progresión de la enfermedad. Se consideraron censurados los pacientes que se encontraban vivos y sin recidiva en el momento del cierre del estudio, y los pacientes fallecidos sin evidencia de recidiva se consideraron riesgos competitivos.

Las comparaciones de los resultados obtenidos entre los grupos de tratamiento se realizaron con el modelo de regresión de Poisson. Se consideraron niveles de significación para valores de  $P$  menores de 0.05 y contraste bilaterales.

Los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión del estudio, los pacientes que no firmaron consentimiento, y los pacientes que no recibieron ningún tipo ni dosis de quimioterapia, fueron excluidos del análisis de efectos adversos y de los resultados. El resto de pacientes aleatorizados han sido incluidos en el análisis, y se trata por tanto de un análisis según intención de tratar.

También se realizó un análisis univariante de factores clínicos, patológicos, y relacionados con el tratamiento, y su influencia en la respuesta patológica (ypT, ypN) y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de recidiva o muerte de un paciente con los factores de riesgo seleccionados. En el análisis de los factores pronósticos se han incluido los pacientes que recibieron radioquimioterapia y fueron intervenidos quirúrgicamente.

## ***RESULTADOS***

## **IV. RESULTADOS**

### **IV. 1.- ANÁLISIS DE LOS PACIENTES**

La inclusión de pacientes en el estudio se inició en enero de 1999, y finalizó en septiembre de 2004. El promotor decidió cerrar el estudio después de casi cinco años (se estableció por protocolo un periodo de 2 años para incluir pacientes), debido a la lenta inclusión, cuando se habían aleatorizado 155 de los 244 pacientes inicialmente previstos (63%). De los 155 pacientes aleatorizados, setenta y siete pacientes fueron asignados al grupo de FU+LV, y setenta y ocho pacientes fueron asignados al grupo de UFT+LV. Un paciente aleatorizado al brazo de FU+LV y dos pacientes aleatorizados al brazo de UFT+LV fueron excluidos del análisis. El motivo de exclusión de estos tres pacientes fue en el primero de ellos la retirada del consentimiento para participar en el ensayo antes de iniciar el tratamiento, en el segundo la presencia de metástasis en el momento de la aleatorización y en el tercero el no recibir quimioterapia alguna. Por ello, un total de setenta y seis pacientes en cada brazo fueron incluidos en el análisis de la toxicidad aguda, de la tasa de respuestas patológicas completas, de la tasa de subestadificación, de la tasa de preservación de esfínter, de la supervivencia global, de la supervivencia libre de enfermedad, de la probabilidad de recidiva local y de la probabilidad de recidiva a distancia. Se realizó una evaluación de complicaciones perioperatorias en los pacientes que fueron sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica.

En la **Tabla 5** se presentan las características de los pacientes incluidos en el análisis. La distribución de los pacientes en cada grupo fue homogénea teniendo en consideración factores pronósticos conocidos.

**Tabla 5. Características de los 152 pacientes evaluables, en cada brazo de tratamiento**

	FU+LV (n=76)		UFT+LV (n=76)		<i>P</i>
	N.- pacientes	%	N.- pacientes	%	
<b>Edad, años</b>					
Mediana	65		63		0.4
Intervalo	38-80		39-80		
<b>Sexo</b>					
Hombres	56	74	51	66	0.31
Mujeres	20	26	25	34	
<b>ECOG</b>					
0	48	63	49	64	0.86
1	28	37	27	36	
<b>Estadio clínico T</b>					
cT2	1	1	1	1	0.95
cT3	70	92	69	91	
cT4	5	7	6	8	
<b>Estadio clínico N</b>					
cN0	41	54	44	58	0.87
cN1	32	42	29	38	
desconocido	3	4	3	4	
<b>Distancia entre el tumor y el margen anal</b>					
< 5 cm	26	34	28	37	0.84
5-10 cm	40	53	35	46	
> 10 cm	5	6	5	6	
desconocido	5	6	8	10	

Abreviaturas: FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur.

**IV. 1.1.- Edad**

La edad mediana y el intervalo de edad de los pacientes aleatorizados a tratamiento con FU+LV y de los aleatorizados a tratamiento con UFT+LV fueron de 65 años (38-60) y de 63 años (39-80), respectivamente.

**IV. 1.2.- Sexo**

Hubo un predominio de hombres en ambos grupos. En el grupo de tratamiento con FU+LV, 56 pacientes fueron hombres (74%) y 20 fueron mujeres (26%). En el grupo de tratamiento con UFT+LV, 51 pacientes fueron hombres (66%) y 25 fueron mujeres (34%).

**IV. 1.3.- ECOG**

La distribución de pacientes en ambos grupos según el estado general que presentaban en el momento de ser incluidos en el análisis fue similar. En el grupo de FU+LV, presentaban ECOG-0 48 pacientes (63%) y ECOG-1 28 pacientes (37%). En el grupo de UFT+LV, presentaban ECOG-0 49pacientes (64%) y ECOG-1 27 pacientes (36%).

**IV. 1.4.- Estadío clínico tumoral (cT)**

La mayoría de los pacientes presentaban tumores en estadios clínicos cT3. En el grupo de FU+LV presentaban cT3 70 pacientes (92%). En el grupo de UFT+LV presentaban cT3 69 pacientes (91%). Sólo dos pacientes, uno en cada brazo, presentaban estadio cT2. Cinco pacientes (7%) del grupo de FU+LV, y seis pacientes del grupo de UFT+LV (8%) presentaban estadios cT4.



El estadio tumoral se estableció mediante ecografía endorectal en el mismo número de pacientes en ambos brazos, 67 de los 72 pacientes (88,2%) aleatorizados en cada uno de los brazos.

#### **IV. 1.5.- *Estadio clínico ganglionar (cN)***

De los 73 pacientes del grupo de FU+LV con estadio clínico ganglionar conocido, 41 eran cN0 (54%) y 32 eran cN1 (42%). De los 73 pacientes del grupo de UFT+LV con estadio clínico ganglionar conocido, 44 eran cN0 (58%) y 38 eran cN1 (38%).

#### **IV. 1.6.- *Distancia del tumor al margen anal***

En ambos brazos de tratamiento, la localización del tumor en el recto más frecuente fue en el tercio medio (entre 5 y 10 cm del margen anal), encontrándose el tumor en esa localización en 40 pacientes (53%) del brazo de FU+LV y en 35 (46%) pacientes del brazo de UFT+LV. Se observaron tumores del recto distal, localizados a menos de 5 cm del margen anal, en 26 pacientes (34%) del brazo de FU+LV y en 28 pacientes (37%) del brazo de UFT+LV. Cinco pacientes (6%) en cada grupo de tratamiento presentaban tumores localizados a más de 10 cm del margen anal.

## **IV. 2.- CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO**

### **IV. 2.1.- Radioquimioterapia**

En total cuatro pacientes, dos en cada grupo de tratamiento, no cumplieron el esquema de radioquimioterapia establecido en el protocolo.

En el grupo de FU+LV, un paciente no completó el tratamiento por toxicidad y otro paciente por enfermedad intercurrente.

En el brazo de UFT+LV, no completaron el tratamiento dos pacientes, uno de ellos debido a toxicidad y no fue posible establecer la causa por la que no completó el segundo paciente.

### **IV. 2.2.- Radioterapia**

Algunos de los investigadores, por preferencia personal o institucional, prescribieron dosis de irradiación de 50.4 Gy, en lugar de la dosis de irradiación de 45Gy indicada según el protocolo.

Sesenta y siete pacientes (88.2%) del grupo de FU+LV y 72 pacientes (94.7%) del grupo de UFT+LV recibieron dosis de radioterapia  $\geq 45\text{Gy}$  ( $P = 0.25$ ).

No se observaron diferencias significativas en las dosis totales de radioterapia que recibieron los pacientes en cada brazo de tratamiento ( $P = 0.527$ ).

### **IV. 2.3.- Quimioterapia**

Sesenta y un pacientes (80.3%) del brazo de FU+LV y 65 pacientes (85.5%) del brazo de UFT+LV completaron el esquema de quimioterapia ( $P = 0.52$ ).

#### IV. 2.4.- Cirugía

Setenta y un pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV y 73 pacientes aleatorizados al brazo de UFT+LV fueron intervenidos quirúrgicamente ( $P = 0.71$ ).

En la **Tabla 6** se describe, según brazo de tratamiento, el número de pacientes que no completó el tratamiento, el número de pacientes que recibieron las dosis totales de quimioterapia y de radioterapia especificadas en el protocolo y el número de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente.

**Tabla 6. Cumplimiento del protocolo de los 152 pacientes evaluables, en cada brazo de tratamiento**

	FU+LV (n=76)		UFT+LV (n=76)		P
	N.- pacientes	%	N.- pacientes	%	
Radioquimioterapia interrumpida, toxicidad	1	1.3	1	1.3	1.0
Radioquimioterapia interrumpida, otra causa	1	1.3	1	1.3	1.0
Completaron esquema de radioterapia ( $\geq 45$ Gy)	67	88.2	72	94.7	0.25
Dosis total de radioterapia					
< 45 Gy	9	11.8	4	5.3	0.527
45 Gy	36	47.4	40	52.6	
50.4 Gy	26	34.2	26	34.2	
> 45 Gy & < 50.4 Gy	5	6.6	6	7.9	
Completaron esquema de quimioterapia	61	80.3	65	85.5	0.52
Cirugía	71	93.4	73	96.0	0.71

Abreviaturas: FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur.

### **IV. 3.- ANÁLISIS DE LA RESPUESTA**

#### **IV. 3.1.- Respuesta patológica completa**

Se observó respuesta patológica completa en 10 de 76 pacientes (13,2%; IC95%: 6.5-22.9%) del brazo de FU+LV y en 10 de 76 pacientes (13,2%; IC95%: 6.5-22.9%) del brazo de UFT+LV ( $P= 1.0$ ).

#### **IV. 3.2.- Resecabilidad**

La resección del tumor fue posible en 70 de 76 pacientes (92.1%; IC95%: 83.6-97%) del brazo de FU+LV y en 71 de 76 pacientes (93.4%; IC95%: 85.3-97.8%) del brazo de UFT+LV ( $P= 0.82$ ).

#### **IV. 3.3.- Subestadificación patológica tumoral: ypT**

El estadio patológico tumoral ypT fue inferior al estadio clínico tumoral cT en 33 pacientes (43.3%, IC95%: 32.1-55.3%) aleatorizados al grupo de FU+LV y en 45 pacientes (59.2%, IC95%: 47.3-70.3%) aleatorizados al grupo de UFT+LV ( $P= 0.04$ ).

#### **IV. 3.4.- Subestadificación patológica ganglionar: ypN**

El estadio patológico ganglionar ypN fue inferior al estadio clínico ganglionar cN en 19 pacientes (25%, IC95%: 15.8-36.3%) aleatorizados al grupo de FU+LV y en 18 pacientes (23.7%, IC95%: 14.7-34.8%) aleatorizados al grupo de UFT+LV ( $P= 0.88$ ).

**IV. 3.5.- Número de ganglios extirpados**

El número de ganglios extirpados en cada paciente fue similar en ambos brazos de tratamiento. En el grupo de pacientes aleatorizados a tratamiento con FU+LV el número de ganglios extirpados osciló entre ninguno y 25, y el número mediano de ganglios extirpados fue de ocho. En el grupo de pacientes aleatorizados a tratamiento con UFT+LV el número de ganglio extirpados osciló entre ninguno y 23, y el número mediano de ganglios extirpados fue de siete. Las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ( $P=0.22$ ).

**IV. 3.6.- Conservación del esfínter**

Se realizó una cirugía conservadora de esfínter en 43 pacientes (56.6%, IC95%: 44.7-67.9%) en el brazo de FU+LV y en 42 pacientes (55.3%, IC95%: 43.4-66.7%) en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.92$ ).

En el subgrupo de pacientes con tumores localizados a menos de 5 cm del margen anal, se conservó el esfínter en 4 de 26 pacientes (15.4%, IC95%: 4.4-34.9%) en el brazo de FU+LV y en 3 de 26 pacientes (11.5%, IC95%: 2.4-30.2%) en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.8$ ).

En la **Tabla 7** se presentan las tasas de respuesta patológica completa, resecabilidad, subestadificación, número de ganglios extirpados y conservación de esfínter en cada brazo de tratamiento.

**Tabla 7. Tasas de respuesta patológica completa, resecabilidad, subestadificación, número de ganglios extirpados y conservación de esfínter en cada brazo de tratamiento**

	FU+LV (n=76)			UFT+LV (n=76)			P
	N.	%	IC 95%	N.	%	IC 95%	
<b>Respuesta patológica completa</b>	10	13.2	6.5-22.9	10	13.2	6.5-22.9	1.0
<b>Tasa de resecabilidad</b>	70	92.1	83.6-97	71	93.4	85.3-97.8	0.82
<b>Estadio patológico tumoral</b>							
ypT0	10	13.2	6.5-22.9	10	13.2	6.5-22.9	0.36
ypT1	4	5.3	1.4-12.9	5	6.6	2.2-14.7	
ypT2	19	25	15.8-36.3	27	35.5	24.9-47.3	
ypT3	34	44.7	33.3-56.6	23	30.3	20.2-41.9	
ypT4	4	5.3	1.4-12.9	8	10.5	4.6-19.7	
cirugía no realizada	5	6.6	2.2-14.7	3	3.9	0.8-11.1	
<b>Estadio patológico ganglionar</b>							
ypN0	54	71.1	59.5-80.9	57	75	63.7-84.2	0.87
ypN1	12	15.8	8.4-26	12	15.8	8.4-26	
ypN2	5	6.6	2.2-14.7	4	5.3	1.4-12.9	
cirugía no realizada	5	6.6	2.2-14.7	3	3.9	0.8-11.1	
<b>Ganglios extirpados</b>							
mediana (intervalo)	8(0-25)	-	-	7 (0-23)	-	-	0.22
<b>Subestadificación tumoral</b>	33	43.3	32.1-55.3	45	59.2	47.3-70.3	0.04
<b>Subestadificación ganglionar</b>	19	25.0	15.8-36.3	18	23.7	14.7-34.8	0.88
<b>Conservación de esfínter</b>							
- todas las localizaciones	43	60.6	48.2-72	42	57.5	45.4-69	0.84
- a < 5 cm del margen anal	4 de 26	15.4	4.4-34.9	3 de 26	11.5	2.4-30.2	0.8

Abreviaturas: FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur.

#### **IV. 4.- ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS**

La toxicidad aguda y la mortalidad relacionada con el tratamiento fueron evaluadas en los 152 pacientes que recibieron tratamiento con radioquimioterapia. Las complicaciones perioperatorias y la toxicidad tardía fueron evaluadas en los 144 pacientes que recibieron radioquimioterapia y fueron intervenidos quirúrgicamente.

##### **IV. 4.1.- Toxicidad aguda**

En el grupo de FU+LV, un paciente falleció debido a toxicidad hematológica G5 durante la cuarta semana del tratamiento. Otro paciente aleatorizado al brazo de FU+LV falleció ocho días después de finalizar el tratamiento, probablemente a causa de una perforación intestinal. Se observó leucopenia grados 3-5 en 7 pacientes (9.2%) en el brazo de FU+LV y en ninguno de los pacientes del brazo de UFT+LV ( $P= 0.02$ ). Se observó toxicidad aguda gastrointestinal grados 3-5 en 10 pacientes (13.2%) aleatorizados al brazo de FU+LV y en 8 pacientes (10.5%) aleatorizados al brazo de UFT+LV ( $P= 0.80$ ). No se observaron otras toxicidades agudas grados 3-5.

##### **IV. 4.2.- Complicaciones perioperatorias**

Hubo una muerte postoperatoria (1.4%) en el grupo de pacientes aleatorizados al brazo de UFT+LV.

La tasa de complicaciones postoperatorias fue del 14.1% en el brazo de FU+LV y del 21.9% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.32$ ).

La tasa de dehiscencia de la anastomosis fue del 4.2% en el brazo de FU+LV y del 6.8% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.75$ ).

#### **IV. 4.3.- Efectos adversos tardíos**

Dos pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV fallecieron como consecuencia de complicaciones gastrointestinales tardías (toxicidad G5) a los 5 y 8 meses de la aleatorización.

Se observaron efectos adversos gastrointestinales tardíos grados 3-5 en cuatro pacientes (5.6%) en el brazo de FU+LV y en seis pacientes (8.2%) en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.78$ ).

#### **IV. 4.4.- Mortalidad relacionada con el tratamiento**

La tasa cruda de mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 5.3% en el brazo de FU+LV (dos muertes debidas a toxicidad aguda, y dos muertes debidas a efectos adversos gastrointestinales tardíos) y del 1.3% en el brazo de UFT+LV (se produjo una muerte postoperatoria debido a complicaciones postoperatorias graves) ( $P= 0.36$ ).

En la **Tabla 8** se presentan la toxicidad aguda grados 3-5, complicaciones perioperatorias, los efectos adversos tardíos grados 3-5, y la mortalidad relacionada con el tratamiento, observados en el brazo de FU+LV y en el brazo de UFT+LV.



**Tabla 8. Toxicidad aguda y efectos adversos tardíos grados 3-5. Complicaciones perioperatorias. Mortalidad relacionada con el tratamiento**

	FU+LV			UFT+LV			P
	N.	%	IC 95%	N.	%	IC 95%	
<b>Leucopenia G3-5</b>	7	9.2	3.8-18.1	0	0	0-4.7	0.02
<b>Leucopenia G5</b>	1	1.3	0.03-7.1	0	0	0-4.7	0.32
<b>Toxicidad GI aguda G3-5</b>	10	13.2	6.5-22.9	8	10.5	4.7-19.7	0.80
<b>Toxicidad GI aguda G5</b>	1	1.3	0.03-7.1	0	0	0-4.7	0.32
<b>Mortalidad perioperatoria</b>	0	0	0-5.0	1	1.4	0.03-7.4	0.32
<b>Complicaciones perioperatorias</b>	10	14.1	7.0-24.4	16	21.9	13.1-33.1	0.32
<b>Dehiscencia de anastomosis</b>	3	4.2	0.9-11.9	5	6.8	2.3-15.3	0.75
<b>Efectos adversos GI tardíos G3-5</b>	4	5.6	1.6-13.8	6	8.2	3.1-17.0	0.78
<b>Efectos adversos GI tardíos G5</b>	2	2.8	0.34-9.8	0	0	0-4.9	0.46
<b>Mortalidad relacionada con el tratamiento</b>	4	5.3	1.4-12.9	1	1.3	0.03-7.1	0.36

Abreviaturas: FU: 5-fluorouracilo. UFT: uracilo y tegafur. GI: gastrointestinal.

La toxicidad aguda y la mortalidad relacionada con el tratamiento fueron evaluadas en los 152 pacientes que recibieron tratamiento con radioquimioterapia. Las complicaciones perioperatorias y la toxicidad tardía fueron evaluadas en los 144 pacientes que recibieron radioquimioterapia y fueron intervenidos quirúrgicamente.

## **IV. 5.- ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA**

### **IV. 5.1.- Seguimiento**

En el momento en el que se realizó el análisis, los 152 pacientes válidos del estudio habían sido seguidos una mediana de tiempo de 22 meses (intervalo, 1 - 82). La mediana de seguimiento fue de 22 meses en ambos brazos (intervalo de 1 a 79 meses en el brazo de FU+LV e intervalo de 1 a 82 meses en el brazo de UFT+LV).

### **IV. 5.2.- Mortalidad**

Se produjeron un total de 29 muertes: 12 eventos se observaron en el brazo de FU+LV y 17 eventos se observaron en el brazo de UFT+LV.

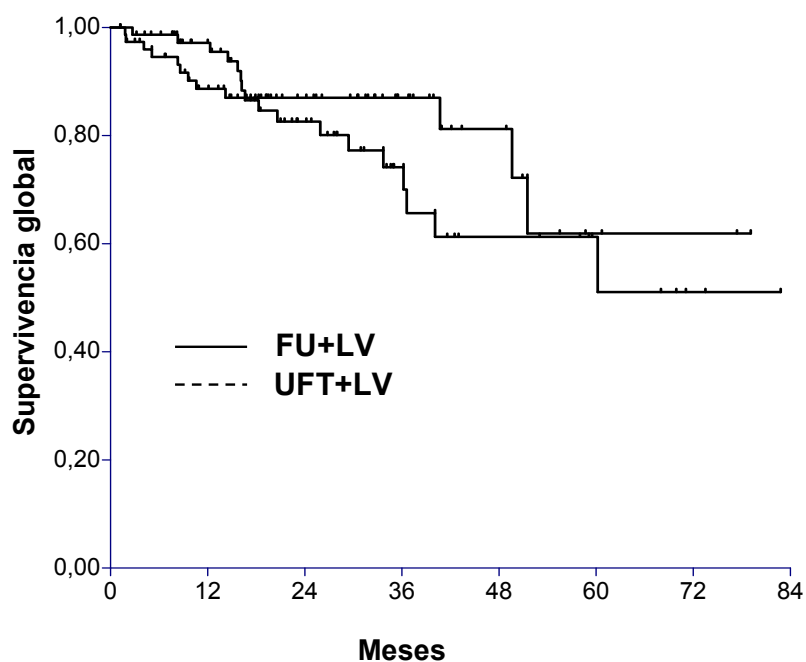
De las 12 muertes que ocurrieron en el brazo de FU+LV, 5 estaban relacionadas con el cáncer de recto, 4 fueron consecuencia de complicaciones del tratamiento y tres se debieron a otras causas.

De las 17 muertes que ocurrieron en el brazo de UFT+LV, 14 estaban relacionadas con el cáncer de recto, una fue consecuencia de complicaciones del tratamiento y 2 se debieron a otras causas.

#### IV. 5.3.- Supervivencia global

La probabilidad de supervivencia global a 3 años fue del 87% en el brazo de FU+LV y del 74% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.37$ ) (**Figura 4**). El riesgo relativo de muerte en el brazo de UFT+LV, comparado con el brazo de FU+LV, fue de 1.39 (IC 95%, 0.66 - 2.93).

**Figura 4.** Supervivencia global de los 152 pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV o al brazo de UFT+LV. LV, leucovorin; FU, 5-fluorouracilo; UFT, uracilo y tegafur



## **IV. 6.- ANÁLISIS DE LA RECIDIVA**

### **IV. 6.1.- Patrón de recidiva**

En el brazo de FU+LV 3 pacientes recidivaron localmente sin evidencia de enfermedad a distancia, 12 presentaron metástasis a distancia y un paciente recidivó localmente y a distancia.

En el brazo de UFT+LV un paciente recidivó localmente sin evidencia de enfermedad a distancia, 15 recidivaron exclusivamente a distancia y 5 recidivaron localmente y a distancia.

### **IV. 6.2.- Supervivencia libre de enfermedad**

La supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 64.7% en el brazo de FU+LV y del 65.6% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.67$ ) (**Figura 5**).

El riesgo relativo de recidiva o muerte en el brazo de UFT+LV comparado con el brazo de FU+LV fue de 1.14 (IC95%: 0.64 - 2.02).

### **IV. 6.3.- Incidencia acumulada de recidiva local**

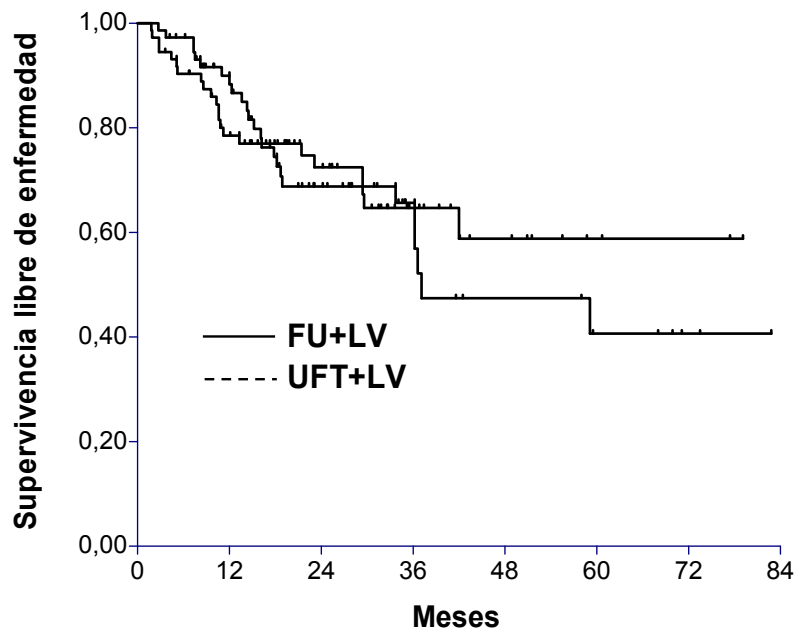
La incidencia acumulada de recidiva local a 3 años fue del 7.5% en el brazo de FU+LV y del 8.9% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.619$ ) (**Figura 6**). Empleando el modelo de regresión de Poisson, el riesgo relativo de recidiva local en el brazo de UFT+LV comparado con el riesgo observado en el brazo de FU+LV, fue de 1.46 (95% CI, 0.32 - 6.55).

#### IV. 6.4.- Incidencia acumulada de recidiva a distancia

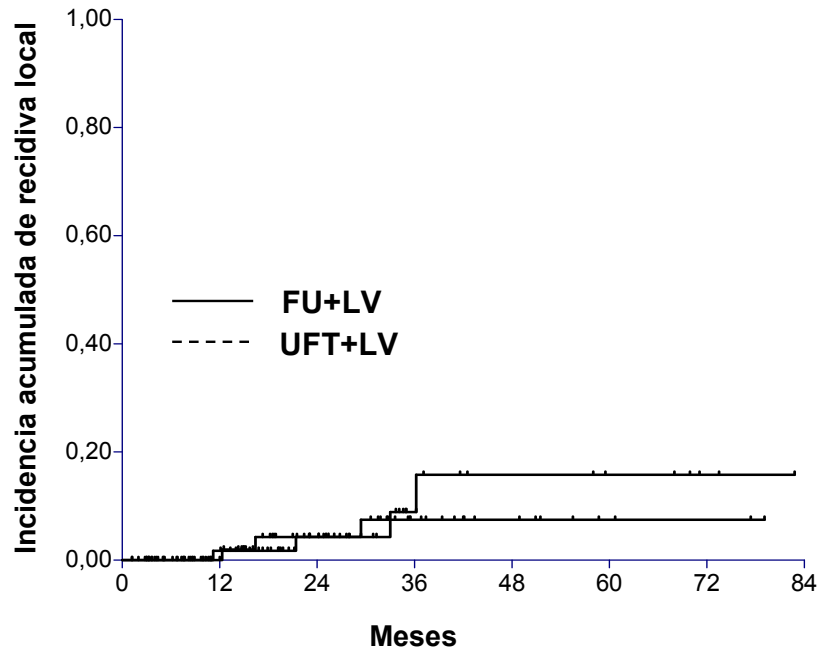
La incidencia acumulada de recidiva a distancia a 3 años fue del 20.4% en el brazo de FU+LV y del 32.7% en el brazo de UFT+LV ( $P= 0.137$ ) (**Figura 7**).

El riesgo relativo de recidiva a distancia en el brazo de UFT+LV, comparado con el riesgo observado en el brazo de FU+LV, fue de 1.69 (95% CI, 0.84 - 3.38).

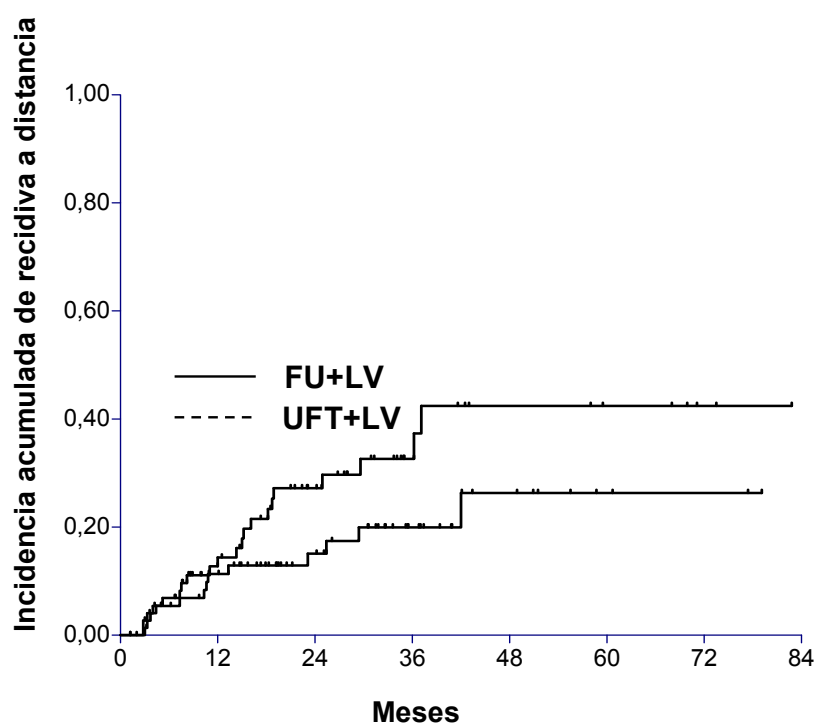
**Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad de los 152 pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV o al brazo de UFT+LV. LV, leucovorin; FU, 5-fluorouracilo; UFT, uracilo y tegafur**



**Figura 6. Incidencia acumulada de recidiva local de los 152 pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV o al brazo de UFT+LV. LV, leucovorin; FU, 5-fluorouracilo; UFT, uracilo y tegafur**



**Figura 7. Incidencia acumulada de recidiva a distancia de los 152 pacientes aleatorizados al brazo de FU+LV o al brazo de UFT+LV. LV, leucovorin; FU, 5-fluorouracilo; UFT, uracilo y tegafur**



#### **IV. 7.- ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA**

Se realizó un análisis univariante de factores epidemiológicos, factores clínicos, y factores relacionados con el tratamiento, en los 144 pacientes que recibieron radioquimioterapia preoperatoria y fueron intervenidos quirúrgicamente, con el objetivo de determinar su posible influencia en las respuestas patológicas tumoral (ypT) y ganglionar (ypN).

Se analizaron los siguientes parámetros epidemiológicos y clínicos: edad ( $\leq 60$  años/  $> 60$  años), sexo, estadio clínico tumoral (cT2/ T3/ T4), estadio clínico ganglionar (cN0/ N+), distancia del tumor al margen anal ( $<5\text{cm}/5\text{-}10\text{cm}/>10\text{cm}$ ), grado de diferenciación del tumor en la biopsia (G1/G2) y valores de CEA en sangre ( $<3\text{ ng/mL}$  /  $3\text{-}5\text{ ng/mL}$  /  $>5\text{ ng/mL}$ ). También se analizaron parámetros relacionados con la irradiación (dosis  $<45\text{Gy}$ /  $\geq 45\text{Gy}$ ) y con el cumplimiento de la quimioterapia.

##### **IV. 7.1.- Factores predictivos de la respuesta patológica tumoral (ypT)**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de respuesta patológica en el tumor primario en relación con los niveles de CEA ( $P= 0.001$ ). Un 27.1% de los pacientes con nivel de CEA menor de  $3\text{ ng/mL}$  presentaron respuesta completa (ypT0) en comparación con un 5.8% de respuestas completas en los pacientes con nivel de CEA mayor de  $5\text{ ng/mL}$ . En el grupo de pacientes con valor de CEA menor de  $3\text{ ng/mL}$ , un 3.4% de los

pacientes fueron estadificados como ypT4, mientras que un 17.3% de los pacientes con nivel de CEA mayor de 5 ng/mL fueron estadificados como ypT4.

Se observó una tendencia a la significación estadística en relación con la edad ( $P=0.068$ ). Un 18.1% de los pacientes mayores de 60 años presentaron respuesta completa en comparación con un 8.6% de respuestas completas en los pacientes de 60 años o menores de 60 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las restantes variables epidemiológicas y clínicas evaluadas (**Tabla 9**).



**Tabla 9. Asociación de ypT con parámetros epidemiológicos y clínicos en los 144 pacientes que fueron intervenidos**

Características	ypT0		ypT1		ypT2		ypT3		ypT4		P
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
<b>Edad, años</b>											
≤ 60	5	8.6	3	5.2	15	25.9	27	46.6	8	13.8	<b>.068</b>
> 60	15	18.1	6	7.2	29	34.9	30	36.1	3	3.6	
<b>Sexo</b>											
Hombres	17	16.3	4	3.8	34	32.7	41	39.4	8	7.7	.254
Mujeres	3	7.5	5	12.5	12	30	16	40	4	10	
<b>Estadio clínico T</b>											
cT2	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	.124
cT3	19	14.3	9	6.8	43	32.3	53	39.8	9	6.8	
cT4	1	10	0	0	2	20	4	40	3	30	
<b>Estadio clínico N</b>											
N0	12	14.6	6	7.3	27	32.9	31	37.8	6	7.3	.903
N+	8	14	3	5.3	16	28.1	24	42.1	6	10.5	
<b>Distancia del tumor al margen anal</b>											
< 5 cm	5	6.6	5	6.6	27	35.5	32	42.1	7	9.2	.491
5-10 cm	1	3.4	2	6.9	12	41.4	14	48.3	0	0	
>10 cm	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0	
<b>Grado de diferenciación</b>											
G1	5	14.7	2	5.9	11	32.4	15	44.1	1	2.9	.508
G2	3	7.3	4	9.8	16	39	14	34.1	4	9.8	
<b>CEA</b>											
<3 ng/mL	16	27.1	7	11.9	16	27.1	18	30.5	2	3.4	<b>.001</b>
3-5 ng/mL	0	0	1	5	11	55	7	35	1	5	
>5 ng/mL	3	5.8	0	0	13	25	27	51.9	9	17.3	

Todas las respuestas patológicas completas del tumor primario ocurrieron en pacientes que recibieron una dosis de irradiación igual o superior a 45 Gy, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de respuesta del tumor primario en relación con las restantes variables relacionadas con el tratamiento analizadas (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Asociación de ypT con características del tratamiento con radioterapia y quimioterapia preoperatoria en los 144 pacientes que fueron intervenidos**

Características	ypT0		ypT1		ypT2		ypT3		ypT4		P
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
<b>Radioterapia</b>											
<45Gy	0	0	2	22.2	3	33.3	4	44.4	0	0	
≥45Gy	20	14.8	7	5.2	43	31.9	53	39.3	12	8.9	.191
<b>QT</b>											
Cumplen	17	13.9	6	4.9	38	31.1	51	41.8	10	8.2	
No cumplen	3	13.6	3	13.6	8	36.4	6	27.3	2	9.1	.487

**IV. 7.2.- Factores predictivos de la respuesta patológica ganglionar (ypN)**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de respuesta patológica ganglionar en relación con la edad (tasas más altas de respuesta ganglionar completa en los pacientes mayores de 60 años,  $P=0.003$ ) y con los niveles de CEA (tasas más altas de respuesta ganglionar completa en los pacientes con valor de CEA menor de 3 ng/mL,  $P=0.022$ ).

Se observó una tendencia hacia la significación estadística en la probabilidad de respuesta patológica ganglionar en relación con el estadio clínico del tumor primario (cT) y con el estadio clínico ganglionar (cN). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con las restantes variables epidemiológicas y clínicas analizadas (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Asociación de ypN con parámetros epidemiológicos y clínicos en los 144 pacientes que fueron intervenidos**

Características	ypN0		ypN1		ypN2		P
	N.	%	N.	%	N.	%	
<b>Edad, años</b>							
≤ 60	39	67.2	11	19	8	13.8	<b>.003</b>
> 60	70	84.3	12	14.5	1	1.2	
<b>Sexo</b>							
Hombres	79	76	20	19.2	5	4.8	<b>.249</b>
Mujeres	32	80	4	10	4	10	
<b>Estadio clínico T</b>							
cT2	1	100	0	0	0	0	<b>.08</b>
cT3	102	76.7	24	18	7	5.3	
cT4	8	80	0	0	2	20	
<b>Estadio clínico N</b>							
N0	68	82.9	11	13.4	3	3.7	<b>.069</b>
N+	38	66.7	13	22.8	6	10.5	
<b>Distancia del tumor al margen anal</b>							
< 5 cm	57	75	15	19.7	4	5.3	<b>.204</b>
5-10 cm	26	89.7	3	10.3	0	0	
>10 cm	1	100	0	0	0	0	
<b>Grado de diferenciación</b>							
G1	28	82.4	6	17.6	0	0	<b>.154</b>
G2	32	78	5	12.2	4	9.8	
<b>CEA</b>							
<3 ng/mL	51	86.4	6	10.2	2	3.4	<b>.022</b>
3-5 ng/mL	17	85	3	15	0	0	
>5 ng/mL	32	61.5	14	26.9	6	11.5	

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de respuesta patológica ganglionar en relación con las variables relacionadas con el tratamiento incluidas en el análisis (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Asociación de ypN con características del tratamiento con radioterapia y quimioterapia preoperatoria en los 144 pacientes que fueron intervenidos**

Características	ypN0		ypN1		ypN2		P
	N.	%	N.	%	N.	%	
<b>Radioterapia</b>							
<45Gy	6	66.7	2	22.2	1	11.1	.713
≥45Gy	105	77.8	22	16.3	8	5.9	
<b>QT</b>							
Cumplen	95	77.9	21	17.2	6	4.9	.290
No cumplen	16	72.7	3	13.6	3	13.6	

#### **IV. 8.- ANÁLISIS DE FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA**

Se realizó un análisis univariante de la influencia de factores epidemiológicos, factores clínicos, factores relacionados con el tratamiento y factores anatomo-patológicos, sobre la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, probabilidad de control local y probabilidad de control de la enfermedad a distancia, en los 144 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente.

Los factores clínicos analizados fueron la edad ( $\leq 60$  años/  $> 60$  años), el sexo, el estadio clínico tumoral (cT2/ T3/ T4), estadio clínico ganglionar (cN0/ N+), la distancia del tumor al margen anal ( $<5\text{cm}/5\text{-}10\text{cm}/>10\text{cm}$ ), el grado de diferenciación del tumor en la biopsia (G1/G2), y los valores de CEA en sangre ( $<3\text{ ng/mL}$  /  $3\text{-}5\text{ ng/mL}$  /  $>5\text{ ng/mL}$ ).

Los parámetros relacionados con el tratamiento analizados fueron la dosis de irradiación ( $<45\text{Gy}/\geq 45\text{Gy}$ ), el cumplimiento de la quimioterapia durante la irradiación, el tipo de cirugía (RAB/ AAP) y la administración o no de quimioterapia después de la cirugía.

Los factores anatomo-patológicos analizados fueron el estadio patológico tumoral (ypT0-2/ ypT3/ ypT4), el estadio patológico ganglionar (ypN0/ ypN1-2), y el grado de diferenciación del tumor en la pieza quirúrgica (G1/ G2/ G3).

**IV. 8.1.- Factores pronósticos de la supervivencia global**

El estadio clínico tumoral, el estadio patológico tumoral, el estadio patológico ganglionar, y el grado de diferenciación tumoral en la pieza quirúrgica alcanzaron significación estadística en el análisis de la supervivencia global **(Tabla 13)**.

Los pacientes con tumores cT3 tuvieron una supervivencia global mayor (83%) que los pacientes con tumores cT4 (60%) ( $P= 0.03$ ). Igualmente, la supervivencia global de los pacientes con tumores ypT0-2 fue más alta que la de los pacientes con tumores ypT3 y ypT4 (92%, 69% y 80%, respectivamente) ( $P= 0.042$ ). La probabilidad de supervivencia de los pacientes con ypN0 fue significativamente más alta que la de los pacientes estadificados como ypN1-2 (85% y 70%, respectivamente) ( $P= 0.058$ ).

La probabilidad de supervivencia global fue significativamente más baja en los pacientes con tumores G3 (en la pieza de resección) que la de los pacientes con tumores clasificados como G1 y G2 (56%, 78%, y 80%, respectivamente) ( $P= 0.022$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de supervivencia global en relación con las restantes variables analizadas **(Tabla 13)**.

**IV. 8.2.- Factores pronósticos de la supervivencia libre de enfermedad**

En el análisis de la supervivencia libre de enfermedad alcanzaron significación estadística la distancia del tumor al margen anal, los niveles de CEA, el estadio ypT y el estadio ypN (**Tabla 13**).

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue más alta en los pacientes con tumores localizados a 5 cm o más del margen anal (91%) que en los pacientes con tumores situados a menos de 5 cm (59%) ( $P= 0.005$ ).

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con valor de CEA mayor de 5 ng/mL fue más alta (41%) que la observada en los pacientes que tuvieron valores de CEA comprendidos entre 3 y 5 ng/mL (89%) y valor de CEA menor de 3 ng/mL (78%) ( $P= 0.001$ ).

La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con tumores ypT0-2 fue más alta que la de los pacientes con tumores ypT3 y ypT4 (81%, 56% y 23%, respectivamente) ( $P= 0.001$ ). La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con ypN0 fue superior a la de los pacientes estadificados como ypN1-2 (75% y 37%, respectivamente) ( $P= 0.001$ ).

No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en relación con las restantes variables incluidas en el análisis (**Tabla 13**).



**Tabla 13. Impacto de factores clínicos, del tratamiento y patológicos en la supervivencia global, y la supervivencia libre de enfermedad en los 144 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria y cirugía. Análisis univariante**

Factor	N. de eventos / pacientes 26 / 144	Supervivencia global (%)	P	N. de eventos / pacientes 40 / 144	Supervivencia libre de enfermedad (%)	P
<b>Edad, años</b>						
≤60	11 / 58	85		20/58	61	
>60	15 / 83	79	0.51	18/83	74	0.19
<b>Sexo</b>						
Hombres	18 /104	83		26 / 104	69	
Mujeres	8 / 40	78	0.42	14 / 40	60	0.14
<b>Estadio clínico T</b>						
cT3	22 / 133	83		37 / 133	66	
cT4	4 / 10	60	<b>0.03</b>	3 / 10	71	0.69
<b>Estadio clínico N</b>						
cN0	19 / 82	77		25 / 82	65	
cN+	10 / 62	92	0.20	15 / 62	69	0.79
<b>Distancia del tumor al margen anal</b>						
< 5 cm	16 / 76	79		27 / 76	59	
≥ 5 cm	3 / 30	84	0.21	2 / 30	91	<b>0.005</b>
<b>Grado biopsia</b>						
G1						
G2	7 / 34	80		8/34	81	
	8 / 41	88	0.76	13/41	57	0.26
<b>CEA</b>						
<3 ng/mL	4 / 59	92		9/59	78	
3-5 ng/mL	5 / 20	76		3/20	89	
>5 ng/mL	14 / 52	76	0.25	25/52	41	<b>0.001</b>
<b>Dosis de RT</b>						
<45Gy	0 / 9	100		0/9	100	
>45Gy	26 / 135	81	0.25	40/135	65	0.11
<b>QT</b>						
Cumplen	3 / 22	89		5 / 22	74	
No cumplen	23 / 122	81	0.65	35/122	65	0.62
<b>Tipo de cirugía</b>						
RAB	15 / 85	82		22/85	69	
AAP	10 / 56	82	0.78	15/56	69	0.58
<b>Estadio ypT</b>						
ypT0-2	6 / 75	92		11/75	81	
ypT3	16 / 57	69	<b>0.004</b>	22/57	56	
ypT4	4 / 12	80	<b>0.042</b>	7/12	23	<b>0.001</b>
<b>Estadio ypN</b>						
ypN0	16 / 111	85		22/111	75	
ypN1-2	10 / 33	70	<b>0.058</b>	18/33	37	<b>0.001</b>
<b>Grado tumor cirugía</b>						
G1	5 / 37	78		5/37	75	
G2	14 / 51	80		14/51	59	
G3	2 / 5	56	<b>0.022</b>	2/5	56	0.42
<b>QT adyuvante</b>						
Sí	9 / 54	76		15 / 54	71	
No	15 / 87	87	0.44	22 / 87	65	0.31
<b>Brazo</b>						
FU + LV	10 / 71	89		18 / 71	69	
UFT + LV	16 / 73	75	0.51	22 / 73	65	0.45

**IV. 8.3.- Factores pronósticos de la probabilidad actuarial de control local**

En el análisis de la probabilidad actuarial de control local alcanzaron significación estadística la edad, los niveles de CEA, y el estadio ypT (Tabla 14).

La probabilidad actuarial de control local fue más alta en los pacientes mayores de 60 años (99%) que en los pacientes de edad menor o igual a 60 años (83%) ( $P= 0.02$ ).

La probabilidad actuarial de control local en los pacientes con valores de CEA mayores de 5 ng/mL fue inferior (82%) a la observada en los pacientes con niveles de CEA entre 3 y 5 ng/mL (95%) o niveles de CEA menores de 3 ng mL (92%) ( $P= 0.029$ ).

La probabilidad actuarial de control local en los pacientes con tumores ypT0-2 y ypT3 fue más alta que la de los pacientes con tumores ypT4 (91%, 93% y 73%, respectivamente) ( $P= 0.001$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad actuarial de control local con respecto a las restantes variables analizadas (Tabla 14).

#### **IV. 8.4.- Factores pronósticos de la probabilidad actuarial de control a distancia**

En el análisis de la probabilidad actuarial de control a distancia (ausencia de diseminación metastásica) alcanzaron significación estadística la distancia del tumor al margen anal, los niveles de CEA, el estadio ypT y el estadio ypN (**Tabla 14**).

La probabilidad actuarial de control a distancia fue mayor en los pacientes con tumores localizados a 5 cm o más del margen anal (96%) que en los situados a menos de 5 cm (65%) ( $P= 0.01$ ).

La probabilidad actuarial de control a distancia de los pacientes con valores de CEA mayor de 5 ng/mL fue inferior (44%) a la observada en los pacientes con niveles de CEA entre 3 y 5 ng/mL (95%) o con niveles de CEA menores de 3 ng/mL (87%) ( $P= 0.001$ ).

La probabilidad actuarial de control a distancia de los pacientes con tumores ypT0-2 fue mayor que la de los pacientes con tumores ypT3 e ypT4 (89%, 58% y 25%, respectivamente) ( $P= 0.002$ ). En los pacientes con estadio ypN0 se observó una probabilidad actuarial de control a distancia más alta que en los pacientes con estadios ypN1-2 (83% y 36%, respectivamente) ( $P= 0.001$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad actuarial de control a distancia con respecto a las restantes variables analizadas (**Tabla 14**).

**Tabla 14. Impacto de factores clínicos, del tratamiento y patológicos en la probabilidad actuarial de control local y en la probabilidad actuarial de control a distancia en los 144 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria y cirugía. Análisis univariante**

<b>Factor</b>	<b>N. de eventos / pacientes 10 / 144</b>	<b>Probabilidad actuarial de control local (%)</b>	<b>P</b>	<b>N. de eventos / pacientes 33 / 144</b>	<b>Probabilidad actuarial de control a distancia (%)</b>	<b>P</b>
<b>Edad, años</b>						
≤60	7 / 58	83	<b>0.02</b>	17 / 58	67	0.14
>60	1 / 83	99		15 / 83	77	
<b>Sexo</b>						
Hombres	7 / 104	91	0.59	23 / 104	73	0.55
Mujeres	3 / 40	89		10 / 40	71	
<b>Estadio clínico T</b>						
cT3	8 / 133	90	0.13	31 / 133	71	0.91
cT4	2 / 10	88		2 / 10	88	
<b>Estadio clínico N</b>						
cN0	6 / 82	90	0.89	20 / 82	70	0.69
cN+	4 / 57	90		13 / 62	73	
<b>Distancia tumor / margen anal</b>						
< 5 cm	4 / 76	90	0.57	22 / 76	65	<b>0.01</b>
≥ 5 cm	1 / 30	94		1 / 30	96	
<b>Grado biopsia</b>						
G1	2 / 34	97	0.20	8 / 34	81	0.55
G2	6 / 41	79		9 / 41	68	
<b>CEA</b>						
<3 ng/mL	2 / 59	92	<b>0.029</b>	6 / 59	87	<b>0.001</b>
3-5 ng/mL	1 / 20	95		2 / 20	95	
>5 ng/mL	7 / 52	82		23 / 52	44	
<b>Dosis de RT</b>						
<45Gy	0 / 9	100	0.48	0 / 9	100	0.15
>45Gy	10 / 135	90		26 / 135	81	
<b>QT</b>						
Cumplen	2 / 22	95	0.76	5 / 22	72	0.83
No cumplen	8 / 122	89		28 / 122	73	
<b>Tipo de cirugía</b>						
RAB	4 / 85	92	0.82	18 / 85	73	0.48
AAP	3 / 56	93		12 / 56	78	
<b>Estadio ypT</b>						
ypT0-2	4 / 75	91	<b>0.001</b>	6 / 75	89	<b>0.001</b>
ypT3	3 / 57	93		21 / 57	58	
ypT4	3 / 12	73		6 / 12	25	
<b>Estadio ypN</b>						
ypN0	7 / 111	91	0.08	15 / 111	83	<b>0.001</b>
ypN1-2	3 / 33	90		18 / 33	36	
<b>G. tumor/cirugía</b>						
G1	1 / 37	95	0.77	8 / 37	72	0.74
G2	5 / 51	87		17 / 51	86	
G3	0 / 5	100		0 / 5	100	
<b>QT adyuvante</b>						
Sí	1 / 54	97	0.21	16 / 54	78	0.10
No	8 / 87	88		14 / 87	67	
<b>Brazo</b>						
FU + LV	4 / 71	91	0.55	13 / 71	78	0.26
UFT + LV	6 / 73	89		20 / 73	67	

#### IV. 9.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multifactorial según el modelo de regresión logística de Cox, se analizaron las variables significativas en las comparaciones unifactoriales de las curvas de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, probabilidad actuarial de control local, y probabilidad actuarial de control a distancia.

En el análisis multivariante de la probabilidad de muerte por tumor o por otras causas fueron factores de riesgo desfavorables los estadios ypT3-4 (RR: 3.1; IC95%: 1.2 - 8.1) e ypN+ (RR: 1.8; IC95%: 0.8 - 4.1). En el análisis multivariante de la probabilidad de recidiva o muerte por tumor o por otras causas fueron factores de riesgo desfavorables los niveles de CEA mayor de 5 ng/mL (RR: 2.33; IC95%: 1.08 – 5.07), los estadios ypT3-4 (RR: 2.57; IC95%: 1.11 – 5.96) e ypN+ (RR: 2.98; IC95%: 1.44 – 6.15). En la probabilidad actuarial de recidiva local fue factor de riesgo desfavorable el estadio ypT4 (RR: 5.8; IC95%: 1.5 – 22.7). En la probabilidad actuarial de recidiva a distancia fueron factores de riesgo desfavorables los niveles de CEA mayores de 5 ng/mL (RR: 2.3; IC95%: 0.93 – 5.70), los estadios ypT3-4 (RR: 4.64; IC95%: 1.62 – 13.25) e ypN+ (RR: 4.10; IC95%: 1.81 – 9.24) (**Tabla 15**).

En las **Figuras 8 a 16** se presentan las curvas de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, probabilidad actuarial de control local y probabilidad actuarial de recidiva a distancia según los diferentes factores de riesgo identificados en el análisis multivariante.

**Tabla 15. Análisis multivariante de factores con significación estadística en la mortalidad global, probabilidad de recidiva o muerte, probabilidad actuarial de recidiva local y probabilidad actuarial de recidiva a distancia, en los 144 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria y cirugía**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>P</b>	<b>Categoría desfavorable</b>	<b>Riesgo relativo</b>	<b>IC 95% RR</b>
<b>Mortalidad Global</b>				
ypT	0.016	ypT3-4	3.1	1.2 – 8.1
ypN	0.089	ypN+	1.8	0.8 – 4.1
<b>Probabilidad global de recidiva o muerte</b>				
CEA al diagnóstico	0.032	CEA > 5 ng/mL	2.33	1.08 – 5.07
ypT	0.028	ypT3-4	2.57	1.11 – 5.96
ypN	0.003	ypN+	2.98	1.44 – 6.15
<b>Probabilidad de recidiva local</b>				
ypT	0.011	ypT4	5.8	1.5 – 22.7
<b>Probabilidad de recidiva a distancia</b>				
CEA al diagnóstico	0.072	CEA > 5 ng/mL	2.30	0.93 – 5.70
ypT	0.004	ypT3-4	4.64	1.62 – 13.25
ypN	0.001	ypN+	4.10	1.81 – 9.24

RR: riesgo relativo

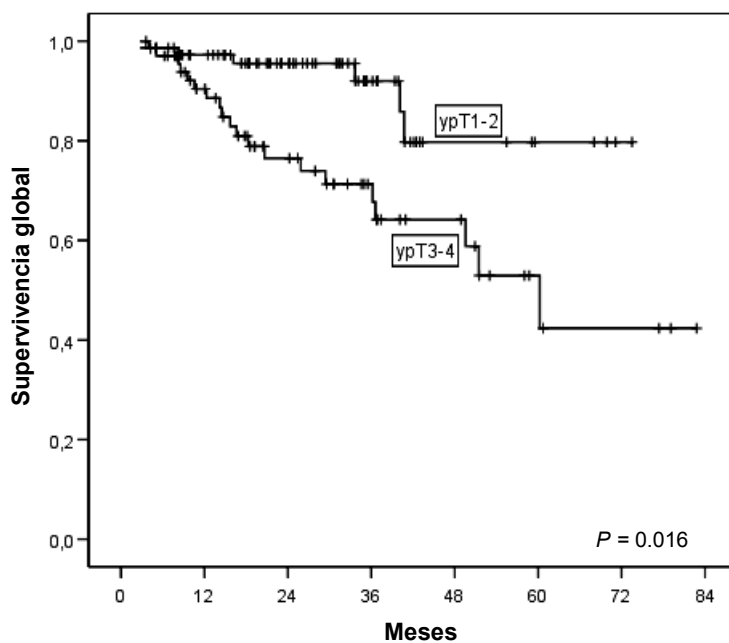


Figura 8. Supervivencia global: estadio patológico ypT

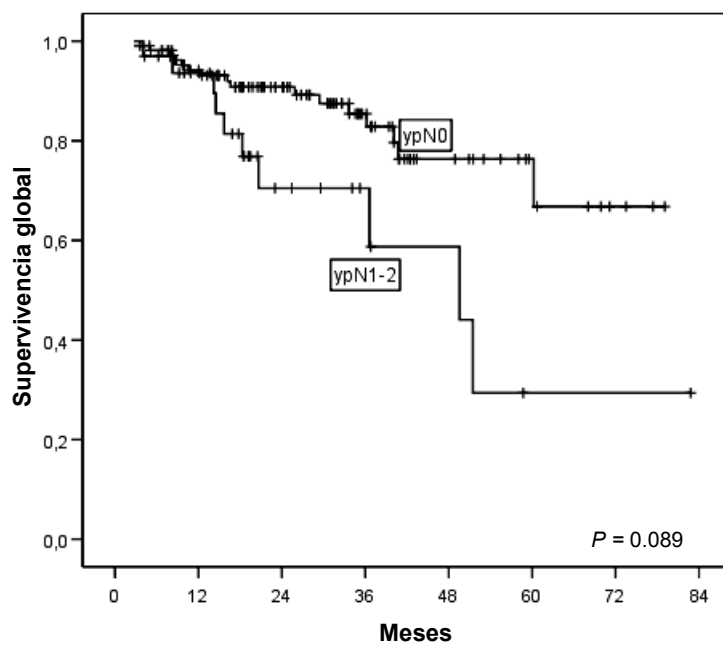


Figura 9. Supervivencia global: estadio patológico ypN

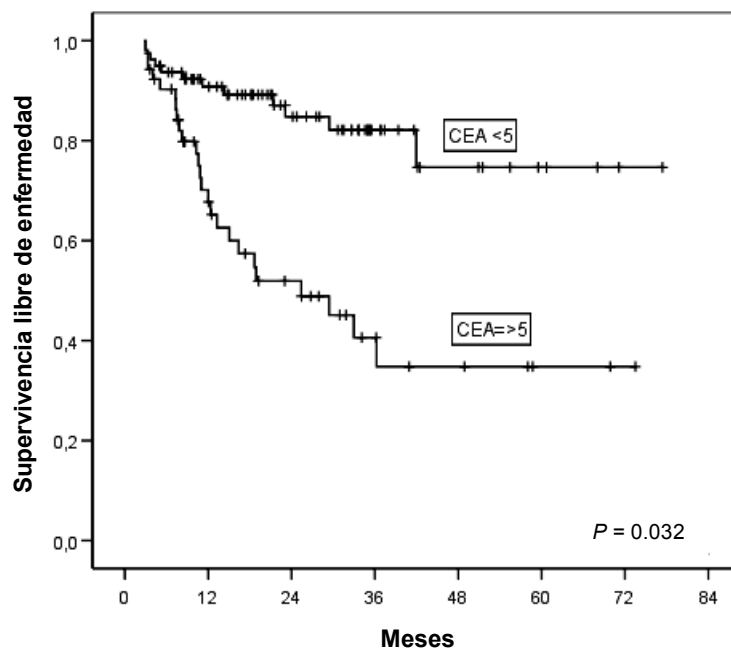


Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad: CEA

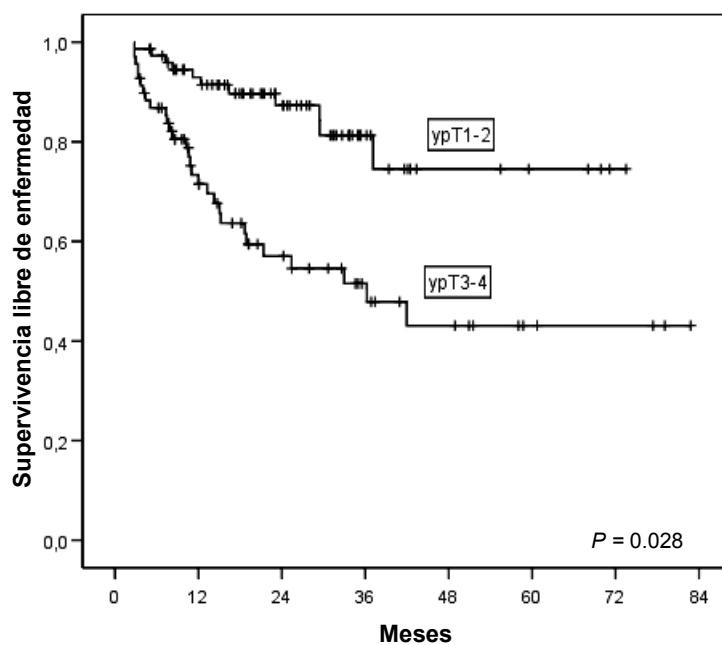


Figura 11. Supervivencia libre de enfermedad: ypT



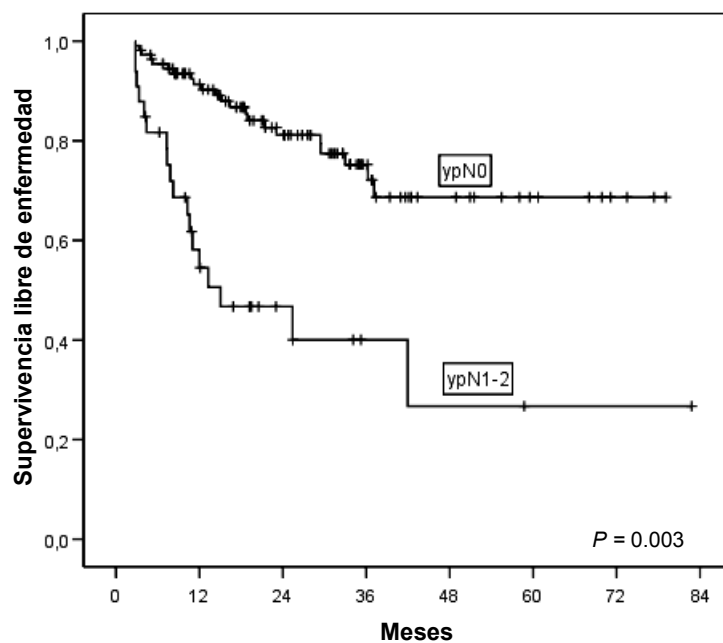


Figura 12. Supervivencia libre de enfermedad: ypN

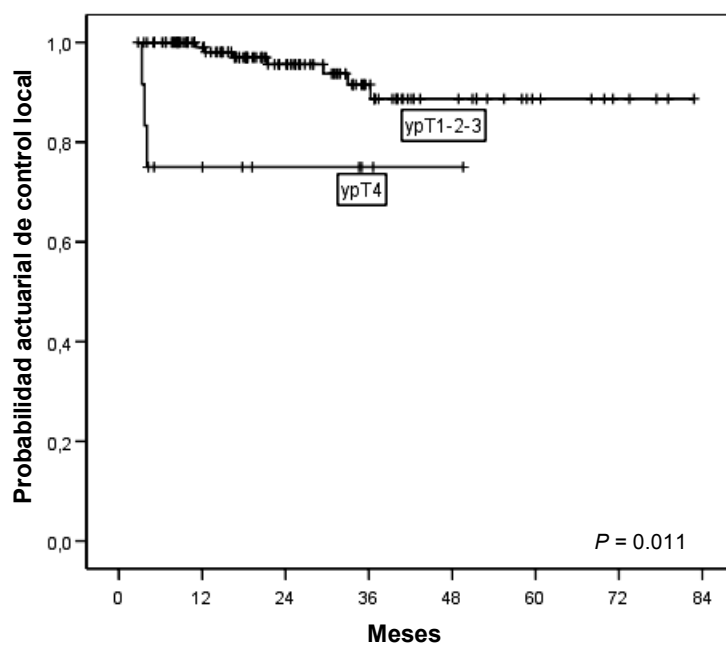


Figura 13. Probabilidad actuarial de control local: ypT

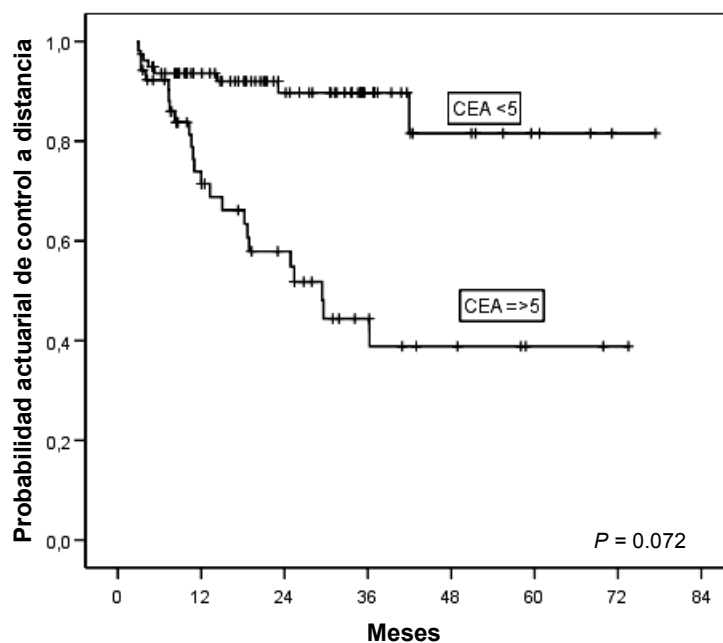


Figura 14. Probabilidad actuarial de control a distancia: CEA

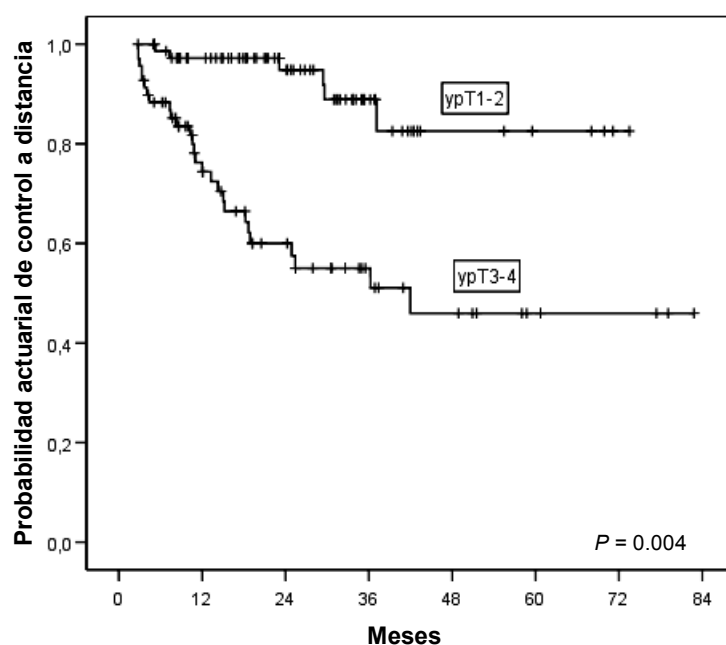


Figura 15. Probabilidad actuarial de control a distancia: ypT

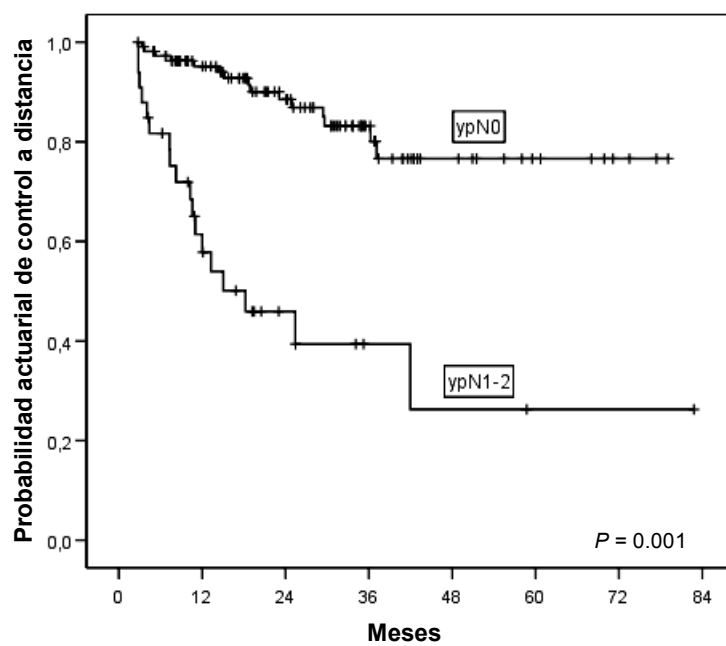


Figura 16. Probabilidad actuarial de control a distancia: ypN

## ***DISCUSIÓN***

## **V. DISCUSIÓN**

### **V. 1.- INTRODUCCIÓN**

La irradiación de la pelvis constituye un componente fundamental en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. La justificación de la radioterapia, como tratamiento adyuvante de la cirugía, se basó en la observación del elevado riesgo de recidiva pélvica en los pacientes que sólo eran intervenidos quirúrgicamente y no eran irradiados (106,107,234). La radioterapia preoperatoria y la radioterapia postoperatoria se han empleado con este objetivo en los pacientes con cáncer de recto resecable localmente avanzado. La radioterapia preoperatoria también se ha utilizado para hacer resecables tumores localmente avanzados inicialmente irresecables, así como para intentar preservar el esfínter anal (133,134,235-237).

La administración combinada de quimioterapia y radioterapia (radioquimioterapia) en el cáncer de recto es un tratamiento cuya eficacia terapéutica ha sido demostrada cuando la administración de éstas se lleva a cabo tras la cirugía, como radioquimioterapia adyuvante postoperatoria. En los tratamientos adyuvantes postoperatorios, la concomitancia con 5-fluorouracilo incrementa el efecto de la radioterapia, disminuye la recidiva local y mejora la supervivencia global en los pacientes con cáncer de recto en estadios II y III (169,238). El régimen óptimo de quimioterapia basado en 5-fluorouracilo asociado a irradiación fue definido en el estudio del Intergrupo 0144. En este estudio no hubo diferencias significativas ni en el control local ni en la

supervivencia de los pacientes que recibieron 5-fluorouracilo en infusión continua frente a los que recibieron 5-fluorouracilo en bolus, pero sí hubo diferencias en la toxicidad aguda hematológica que fue menor entre los pacientes en los que se administró 5-fluorouracilo en infusión continua (239).

Los resultados obtenidos con radioquimioterapia postoperatoria basada en 5-fluorouracilo fueron extrapolados y aplicados al tratamiento preoperatorio del cáncer de recto. Varios ensayos clínicos encontraron tasas de subestadificación significativamente mayores en los pacientes que fueron tratados con radioterapia y quimioterapia concomitante preoperatoria (212,228,229). En diversos estudios, la radioquimioterapia preoperatoria redujo significativamente la tasa de recidiva local, pero no se asoció a incrementos significativos de la supervivencia libre de enfermedad ni de la supervivencia global (149,150,189).

Una de las ventajas de la utilización de las fluoropirimidinas orales frente 5-fluorouracilo intravenoso en el cáncer de recto es la conveniencia de la administración oral. Las fluoropirimidinas orales podrían convertirse en un tratamiento estándar en el cáncer de recto si demostrasen ser al menos tan eficaces como el 5-fluorouracilo intravenoso. La absorción tras la administración oral de las fluoropirimidinas se asemejaría a la infusión continua del 5-fluorouracilo y simplificaría el tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia. La preferencia del paciente por la vía de administración oral ha sido demostrada en varios estudios (199,200). Las fluoropirimidinas orales han sido utilizadas en combinación con radioterapia preoperatoria en estudios fase

II (201,203-206,240). Sin embargo, no existen datos procedentes de estudios aleatorizados fase III comparando los resultados obtenidos con las fluoropirimidinas orales con los obtenidos con 5-fluorouracilo intravenoso en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

En base a lo presentado hasta ahora se diseñó el estudio fase III objeto de este análisis, que comparó los resultados obtenidos con UFT, una fluoropirimidina oral, con 5-fluorouracilo intravenoso, en ambos casos combinado con leucovorín, en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

## **V. 2.- RESULTADOS Y TOXICIDAD**

Los objetivos principales de este estudio eran comparar las tasas de respuesta patológica completa y de resecabilidad obtenidas con UFT+LV con las obtenidas con el tratamiento estándar FU+LV. Desafortunadamente, el número de pacientes incluidos en el estudio fue inferior al inicialmente previsto y, como consecuencia de ésta reducción del tamaño de la muestra, también fue inferior el poder estadístico alcanzado en este trabajo. Debido a menor poder de este estudio, la ausencia de diferencias significativas no puede interpretarse como indicativo de equivalencia sino como un resultado indeterminado.

El cumplimiento del protocolo fue similar entre los pacientes que recibieron FU+LV y los que recibieron UFT+LV, y sólo dos pacientes (2.6%) en cada grupo de tratamiento interrumpieron la radioquimioterapia.

El análisis de los datos obtenidos de los 152 pacientes evaluables incluidos en este estudio no demostró diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en las tasas de respuesta patológica completa, que fue del 13.2% con FU+LV y con UFT+LV, y de resecabilidad, que fue del 92.1% con FU+LV y del 93.4% con UFT+LV, que eran los objetivos principales del ensayo.

Tampoco se observaron diferencias significativas en conservación de esfínter (56.6% con FU+LV y 55.3% con UFT+LV), reducción del estadio tumoral (43.3% con FU+LV y 59.2% con UFT+LV) y reducción del estadio ganglionar (25% con FU+LV y 23.7% con UFT+LV), que eran los objetivos secundarios del estudio.

Se observaron diferencias significativas entre los dos esquemas de tratamiento en el análisis de toxicidad. El tratamiento con UFT+LV se asoció de forma significativa con una menor toxicidad aguda hematológica, no observándose leucopenia grados 3-5 en ninguno de los pacientes asignados a este grupo de tratamiento a diferencia del 9.2% de leucopenia grados 3-5 que presentó el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con FU+LV. No hubo diferencias entre los dos grupos en la aparición de toxicidad aguda gastrointestinal (13.2% con FU+LV y 10.5% con UFT+LV). Las complicaciones perioperatorias también fueron similares en ambos grupos de tratamiento (14.1% con FU+LV y 21.9% con UFT+LV). Tampoco fue diferente la incidencia de toxicidad tardía entre ambos grupos de tratamiento, observándose toxicidad tardía gastrointestinal grados 3-5 en el 5.6% de los pacientes tratados con FU+LV y en el 8.2% de los pacientes tratados con UFT+LV.



La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento con FU+LV (5.3%) fue similar a la observada con UFT+LV (1.3%).

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad actuariales fueron similares en ambos grupos de tratamiento, FU+LV y UFT+LV (supervivencia global 87% y 74%, respectivamente; supervivencia libre de enfermedad 64.7% y 65.6%, respectivamente). También fueron similares la probabilidad acumulada de recidiva local y la probabilidad acumulada de recidiva a distancia en ambos grupos de tratamiento, FU+LV y UFT+LV (recidiva local 7.5% y 8.9%, respectivamente; recidiva a distancia 20.4% y 32.7%, respectivamente).

En la **Tabla 16** se comparan los resultados observados en el presente estudio y los de otros estudios fase III que utilizaron 5-fluorouracilo. Es preciso tener en cuenta que la comparación de los resultados de distintos estudios es sólo orientativa y ha de considerarse siempre con cautela, y de modo especial en este caso porque existen diferencias acusadas en las características clínicas de los pacientes incluidos en cada estudio, uno de los cuales sólo incluyó pacientes con tumores irresecables en contraposición a otros que incluyeron sólo pacientes con tumores resecables y al presente estudio que incluyó pacientes tanto con tumores resecables como con tumores irresecables. Como se muestra en la **Tabla 16**, las tasas de respuesta patológica completa, recidiva local y supervivencia global observadas en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo en otros estudios fase III son aparentemente similares a las

observadas en el presente estudio. Las tasas de conservación del esfínter, que oscilaron entre el 52.4% y el 69% en otros estudios, son también aparentemente similares a las tasas del 60.6% en los pacientes asignados a FU+LV y del 57.5% en los pacientes asignados a UFT+LV observadas en el presente estudio.

**Tabla 16. Ensayos clínicos fase III que utilizan 5-fluorouracilo con radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado**

Estudio	Brazos	N. pacientes (total)	pCR (%)	Fallo local (%)	SG 5 años (%)
<b>Frykholm *</b> (189)	RT	71	NP	44	18
	RT/ MTX/ FU bolus+ic		NP	17 <sup>†</sup>	29
<b>FFCD</b> (150)	RT	762	3.7	16.5 <sup>†</sup>	66.6
	RT/ FU bolus		11.7 <sup>†</sup>	8	67.8
<b>EORTC</b> (149)	RT <sup>‡</sup>	1011	5	17.1 <sup>†</sup>	64.8
	RT		5	9.6	63.2
	RT/ FU bolus <sup>‡</sup>		11	8.8	65.8
	RT/ FU bolus		11	8	67.2
<b>Sauer</b> (51)	RT/ FU ic	421	8	6	76
	Postop RT/ FU ic		0	13 <sup>†</sup>	74
<b>Bujko</b> (148)	RT <sup>¶</sup>	316	1	NP	NP
	RT/ FU bolus		16	NP	NP
<b>Estudio presente</b>	RT/ FU bolus	155	13.2	7.5 <sup>#</sup>	87 <sup>§</sup>
	RT/ UFT		13.2	8.9 <sup>#</sup>	74 <sup>§</sup>

Abreviaturas: pCR: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; RT: radioterapia; FU: 5-fluorouracilo; UFT: uracilo y tegafur; ic: infusión continua; NP: datos no presentados.

\* Tumores irresecables al diagnóstico; <sup>†</sup>  $P \leq 0.05$ ; <sup>‡</sup> grupos sin quimioterapia postoperatoria adyuvante; <sup>¶</sup> radioterapia preoperatoria hipofraccionada 5 x 5 Gy; <sup>#</sup> incidencia acumulada de recidiva local a 3 años; <sup>§</sup> supervivencia global a 3 años.

No se han publicado estudios fase III que evalúen la combinación de radioterapia y fluoropirimidinas orales en el cáncer de recto por lo que los resultados observados en este estudio sólo han podido ser comparados con los observados en estudios fase II con fluoropirimidinas orales (**Tabla 17**). Con las importantes limitaciones de una comparación entre distintos estudios fase II con diversos criterios de inclusión, las tasas de respuesta patológica completa fueron aparentemente superiores en los estudios con capecitabina (17% a 24%) que en los estudios con otras fluoropirimidinas (8% a 18%), incluida la tasa del 13.2% observada en el presente estudio. La incidencia de toxicidad aguda hematológica G3 o mayor fue similar en todos los estudios (neutropenia  $\leq$  1%) incluido el presente estudio en el que no se observó toxicidad hematológica. Aparentemente, la toxicidad aguda gastrointestinal fue menos frecuente en los estudios fase II con capecitabina (3%) que en los estudios con otras fluoropirimidinas orales (14% con UFT, 28% con tegafur y 10.5% con UFT+LV en el presente estudio).

**Tabla 17. Ensayos clínicos fase II que utilizan fluoropirimidinas orales con radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado**

Estudio	Brazos	N. pacientes (total)	pCR (%)	Recidiva local (%)	SG 5 años (%)
<b>De la Torre *</b> (201)	RT/ UFT	35	18	NP	NP
<b>Fernández-Martos</b> (240)	RT/ UFT	94	9	7	71
<b>Díaz-González</b> (203)	RT/ Tegafur	62	8	5	76.5
<b>Lin</b> (204)	RT/ Capecitabina	54	17	NP	NP
<b>Kim</b> (205)	RT/ Capecitabina	95	12	NP	NP
<b>De Paoli</b> (206)	RT/ Capecitabina	53	24	NP	NP

Abreviaturas: pCR: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; RT: radioterapia; FU: 5-fluorouracilo; UFT: uracilo & tegafur; NP: datos no presentados.

\* Tratan tumores no resecables al diagnóstico o tumores recidivados localmente después de cirugía.

### **V. 3.- FACTORES PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA**

En el presente estudio se ha analizado la influencia de diferentes factores epidemiológicos, clínicos y relacionados con el tratamiento sobre la respuesta patológica en el tumor primario y sobre la respuesta patológica en los ganglios regionales.

La respuesta patológica tumoral, tras radioterapia o radioquimioterapia neoadyuvante, se correlaciona con pronóstico de los pacientes en la mayor parte de los estudios (93-101), por lo que la identificación de factores predictivos de la respuesta permitiría clasificar a los pacientes en grupos de riesgo y de ésta manera aplicar el tratamiento más adecuado en cada caso. Aquéllos pacientes con una probabilidad de respuesta alta deberían recibir tratamientos estándar, mientras que aquéllos pacientes con una probabilidad de respuesta baja deberían ser incluidos en estudios de investigación.

En el presente estudio, las respuestas patológicas completas en el tumor primario y en los ganglios fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con nivel de CEA menor de 3 ng/mL que en los pacientes con nivel de CEA mayor de 5 ng/mL (ypT0 = 27.1% y 5.8% respectivamente,  $P= 0.001$ ; ypN0 = 86.4% y 61.5% respectivamente,  $P= 0.022$ ). Esta observación coincide con la de otros autores que también han observado una correlación entre los niveles de CEA y la probabilidad de respuesta patológica (241).

En un estudio de Das y col. observaron una correlación entre la localización del tumor en el recto y la probabilidad de respuesta, siendo ésta significativamente menor en aquellos tumores situados a más de 5 cm del margen anal (241). En nuestro estudio no se ha observado ninguna correlación significativa entre localización y respuesta tumoral.

En el presente estudio no se ha observado correlación entre el grado de diferenciación pretratamiento y la respuesta patológica, que ha sido descrita por otros autores (242), lo que puede atribuirse a que sólo estaba disponible información sobre el grado histológico pretratamiento en el 50% de los informes anatomopatológicos.

La edad mostró una tendencia a la significación estadística como factor predictivo de la respuesta patológica tumoral, siendo el grupo favorable el de los pacientes mayores de 60 años en los que se observó una tasa mayor de ypT0 (edad > 60 años, ypT0= 18.1%; edad ≤ 60 años, ypT0= 8.6%;  $P= 0.068$ ). La edad alcanzó significación estadística como factor predictivo de la respuesta patológica ganglionar, observándose una tasa mayor de ypN en el grupo de pacientes mayores de 60 años (edad > 60 años, ypN0= 84.3%; edad ≤ 60 años, ypN0= 67.2%;  $P= 0.03$ ). Nuestros resultados concuerdan con los observados por Díaz-González y cols. que describieron un mayor porcentaje de respuesta patológica tumoral con enfermedad residual microscópica en los pacientes de mayor edad (75).

También influyeron en la respuesta patológica ganglionar, sin alcanzar significación estadística, el estadio clínico tumoral ( $P= 0.08$ ) y el estadio clínico ganglionar ( $P= 0.069$ ). En otros estudios también se ha encontrado correlación entre el estadio clínico pretratamiento y la respuesta patológica (75,243).

No se observaron diferencias significativas en el análisis de la respuesta tumoral en relación con las variables del tratamiento, posiblemente debido a que una mayoría de pacientes recibieron dosis adecuadas según el protocolo de radioterapia y de quimioterapia.

#### **V. 4.- FACTORES PRONÓSTICOS DE LA SUPERVIVENCIA Y LA RECIDIVA**

La extensión tumoral, definida por el estadio patológico (pTNM) en pacientes sin tratamiento previo, es el factor pronóstico con mayor influencia en la probabilidad de control local y en la supervivencia de los pacientes con cáncer rectal (64-67,88). El estadio patológico observado después de radioquimioterapia preoperatoria (ypT, ypN), aún pudiendo estar modificado por el tratamiento, también se ha correlacionado significativamente con el pronóstico (101,103,104,244-247). En el presente estudio, en concordancia con lo observado por otros autores, el estadio patológico tumoral influyó de forma significativa en la probabilidad de supervivencia y de recidiva local y a distancia, y el estadio patológico ganglionar influyó significativamente en la probabilidad de supervivencia y de recidiva a distancia, pero no se asoció a diferencias significativas en la probabilidad de recidiva local.

El grado de diferenciación tumoral también se ha identificado como factor pronóstico en los pacientes con cáncer de recto (68,69). En el presente estudio, el grado de diferenciación tumoral no alcanzó significación estadística en el análisis multivariante, si bien en el análisis univariante la supervivencia global fue significativamente más baja en los pacientes con tumores G3.

Los niveles altos de CEA también se han correlacionado con un peor pronóstico (65,71,72). Al igual que en los estudios referidos, en el presente estudio también se observó un riesgo significativamente mayor de recidiva o muerte en el grupo de pacientes con nivel de CEA mayor de 5 ng/mL.

En el presente estudio, el riesgo de desarrollar metástasis fue mayor en los pacientes tratados con UFT+LV que en los pacientes tratados con FU+LV. La incidencia acumulada de recidiva a distancia a 3 años fue del 32.7% en el brazo de UFT+LV y del 20.4% en los pacientes asignados a FU+LV. No existen otros estudios fase III que hayan comparado los resultados obtenidos con fluoropirimidinas orales con los obtenidos con 5-fluorouracilo, por lo que los resultados observados en el presente estudio sólo pueden ser comparados con los de estudios fase II. En el estudio de Fernández-Martos y cols., que describe los resultados obtenidos con UFT y radioterapia preoperatoria, observaron una tasa actuarial de recidiva a distancia del 11% a 3 años y del 25% a 5 años (202,240). La incidencia de diseminación a distancia en ese estudio es aparentemente menor que la observada en el presente estudio, pero estas diferencias han de ser interpretadas con cautela por las limitaciones intrínsecas de las comparaciones entre distintos estudios, por las diferencias en los



criterios de inclusión y por tratarse de un estudio fase II. Sin embargo, la incidencia de recidiva a distancia observada en los pacientes aleatorizados a tratamiento con UFT+LV en el presente estudio es aparentemente similar a la observada en otros estudios aleatorizados (51).

Los estudios publicados no han permitido establecer definitivamente o excluir la posibilidad de una correlación entre la edad y el sexo de los pacientes y la supervivencia (43,68,73,74,203). Sin embargo, en nuestro estudio, la edad se asoció a diferencias significativas en la probabilidad de control local en el análisis univariante, con una probabilidad de control local mayor en los pacientes de más de 60 años. También se observó una correlación entre la edad y el pronóstico en el estudio fase III del Dutch Colorectal Cancer Group, en el cual la irradiación preoperatoria hipofraccionada se asoció a un incremento significativo de la probabilidad de control local, de supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia libre de diseminación a distancia en los pacientes mayores de 75 años, sin que se observasen diferencias significativas en la supervivencia global debido a la elevada mortalidad por complicaciones en los primeros seis meses tras el tratamiento (248).

El estadio clínico y la localización del tumor en el recto, también son factores clínicos que se han relacionado con el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto (103,242). En el análisis univariante realizado en el presente estudio el estadio clínico cT4 se asoció a una probabilidad de supervivencia global significativamente menor y la localización del tumor en el recto distal se asoció a una mayor probabilidad de diseminación a distancia.

En nuestro estudio, los parámetros del tratamiento no se asociaron a diferencias significativas en los resultados, pero es preciso subrayar que el análisis no excluye la existencia de éstas. Por el contrario, en el estudio CAO/ARO/AIO-94 se observó una disminución significativa de la probabilidad de control local y de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que recibieron dosis de radioterapia inadecuadas (249). En el estudio del CAO/ARO/AIO-94, el incumplimiento del tratamiento con quimioterapia concomitante y el incumplimiento del tratamiento con quimioterapia adyuvante también se asociaron a una disminución significativa de la probabilidad de control local y de la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, en los estudios FFCDC9203 y EORTC 2291 la administración de quimioterapia se asoció a un incremento en la probabilidad de control local sin incremento significativo en la probabilidad de supervivencia global (149,150). En el presente estudio, el incumplimiento del tratamiento con quimioterapia concomitante y la administración de quimioterapia adyuvante no se asociaron a diferencias significativas en los resultados, pero es preciso señalar que la administración de quimioterapia adyuvante fue opcional y que la ausencia de significación estadística puede atribuirse al bajo porcentaje de incumplimiento.

# ***CONCLUSIONES***

1.- Las tasas de respuesta patológica completa y de resecabilidad observadas no difirieron significativamente entre el grupo de tratamiento experimental con UFT+LV y el grupo de tratamiento estándar con FU+LV.

2.- No se observaron diferencias significativas entre los dos esquemas de tratamiento en conservación de esfínter, reducción del estadio tumoral y reducción del estadio ganglionar.

3.- El tratamiento con UFT+LV se asoció de forma significativa con una menor toxicidad aguda hematológica. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la aparición de toxicidad aguda gastrointestinal y complicaciones perioperatorias ni en la incidencia de efectos adversos tardíos.

4.- La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad actuariales de ambos grupos de tratamiento, UFT+LV y FU+LV, no difirieron significativamente. Tampoco se observaron diferencias significativas en la probabilidad acumulada de recidiva local y en la probabilidad acumulada de recidiva a distancia entre ambos grupos de tratamiento.

5.- Fueron factores predictivos de la respuesta patológica los niveles de CEA y la edad. En los pacientes con valores de CEA menores de 3 ng/mL y con una edad mayor de 60 años, se observó una tasa mayor de respuesta patológica completa tumoral ypT0 y ganglionar ypN0.

6.- Los factores que demostraron mayor influencia en la mortalidad y en la recidiva fueron los niveles de CEA, el estadio patológico del tumor y el estadio patológico ganglionar. En los pacientes que presentaban niveles de CEA mayores de 5 ng/mL, tumores ypT3-4 y ypN+ se observó un riesgo significativamente mayor de recidiva o muerte.

7.- El número de pacientes incluidos en el estudio fue inferior al inicialmente previsto y, como consecuencia, también fue inferior el poder estadístico alcanzado, por lo que la ausencia de diferencias significativas no puede interpretarse como indicativo de equivalencia sino como un resultado indeterminado.

8.- Serían precisos nuevos estudios aleatorizados, que empleen un diseño estadístico de no inferioridad e incluyan un número apropiado de pacientes, o en su defecto meta-análisis que incluyan pacientes de estudios homogéneos, para determinar si las fluoropirimidinas orales son equivalentes al tratamiento estándar con 5-fluouracilo intravenoso en supervivencia, control tumoral y efectos adversos.

## ***BIBLIOGRAFÍA***

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592.
2. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 1979;43:1847-1857.
3. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD et al. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. *Am J Gastroenterol* 1991;86:941-945.
4. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
6. Slattery ML, Potter J, Caan B et al. Energy balance and colon cancer--beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
7. Trock B, Lanza E, and Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:650-661.
8. Slattery ML, Edwards S, Curtin K et al. Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2003;158:214-224.
9. Moskal A, Norat T, Ferrari P et al. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007;120:664-671.
10. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-731.
11. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-614.

12. Thun MJ, Namboodiri MM, and Heath CW, Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1593-1596.
13. Rosenberg L, Louik C, and Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326-2333.
14. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2006;56:143-159.
15. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-167.
16. Weinberg DS, Newschaffer CJ, and Topham A. Risk for colorectal cancer after gynecologic cancer. *Ann Intern Med* 1999;131:189-193.
17. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
18. Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Storm HH et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995;76:442-452.
19. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-3494.
20. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128:819-824.
21. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225.



22. Lynch HT and de la CA. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
23. Chung DC and Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-570.
24. Marra G and Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114-1125.
25. Petersen GM, Brensinger JD, Johnson KA et al. Genetic testing and counseling for hereditary forms of colorectal cancer. *Cancer* 1999;86:2540-2550.
26. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
27. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-847.
28. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82-87.
29. Slattery ML, Levin TR, Ma K et al. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003;14:879-887.
30. Burt R and Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 2005;128:1696-1716.
31. Muto T, Bussey HJ, and Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-2270.
32. Leslie A, Carey FA, Pratt NR et al. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845-860.
33. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.

34. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704-2714.
35. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA et al. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1126-1133.
36. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-1477.
37. Levin B, Brooks D, Smith RA et al. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
38. Helm J, Choi J, Sutphen R et al. Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Control* 2003;10:193-204.
39. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-596.
40. Skibber JM, Hoff PM and Minsky BD. Cancer of the rectum. En: *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th ed. Eds. DeVita VT, Hellman S. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2001, pp.1271-1318.
41. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990;33:714-719.
42. Chen JS, Hsieh PS, Hung SY et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:102-107.
43. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J et al. Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1-11.
44. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:163-169.

45. Grann A, Paty PB, Guillem JG et al. Sphincter preservation of leiomyosarcoma of the rectum and anus with local excision and brachytherapy. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1296-1299.
46. Fan CW, Changchien CR, Wang JY et al. Primary colorectal lymphoma. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1277-1282.
47. Gelas T, Peyrat P, Francois Y et al. Primary squamous-cell carcinoma of the rectum: report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1535-1540.
48. Kwok H, Bissett IP, and Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20.
49. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783.
50. Schaffzin DM and Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004;4:124-132.
51. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
52. Hadfield MB, Nicholson AA, MacDonald AW et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil. *Br J Surg* 1997;84:529-531.
53. Blomqvist L, Machado M, Rubio C et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000;10:653-660.
54. Brown G, Davies S, Williams GT et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer* 2004;91:23-29.
55. Brown G, Kirkham A, Williams GT et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:431-439.

56. Dworak O, Keilholz L, and Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
57. Shami VM, Parmar KS, and Waxman I. Clinical impact of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:59-65.
58. Tatli S, Morteke KJ, Breen EL et al. Local staging of rectal cancer using combined pelvic phased-array and endorectal coil MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:534-540.
59. Koh DM, Brown G, Temple L et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology* 2004;231:91-99.
60. Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:859-867.
61. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Colon and Rectum. En: AJCC Cancer staging manual, 6th ed. Editorial Springer, New York, 2002, pp.113-124.
62. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932;35:323-332.
63. Astler VB and Collier FA. The prognosis significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-852.
64. Compton CC and Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
65. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.

66. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:386-396.
67. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.
68. Schild SE, Martenson JA, Jr., Gunderson LL et al. Postoperative adjuvant therapy of rectal cancer: an analysis of disease control, survival, and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:55-62.
69. Brodsky JT, Richman GK, Cohen AM et al. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69:322-326.
70. Sasaki O, Atkin WS, and Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987;11:259-272.
71. Meling GI, Rognum TO, Clausen OP et al. Serum carcinoembryonic antigen in relation to survival, DNA ploidy pattern, and recurrent disease in 406 colorectal carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1061-1068.
72. Takahashi T, Kato T, Kodaira S et al. Prognostic factors of colorectal cancer. Results of multivariate analysis of curative resection cases with or without adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1996;19:408-415.
73. Myerson RJ, Michalski JM, King ML et al. Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:41-50.
74. Myerson RJ, Singh A, Birnbaum EH et al. Pretreatment clinical findings predict outcome for patients receiving preoperative radiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:665-674.

75. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1122-1128.
76. Allen WL and Johnston PG. Role of genomic markers in colorectal cancer treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:4545-4552.
77. Luna-Perez P, Segura J, Alvarado I et al. Specific c-K-ras gene mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:727-731.
78. Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-1786.
79. Esposito G, Pucciarelli S, Alaggio R et al. P27kip1 expression is associated with tumor response to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:311-318.
80. Saw RP, Morgan M, Koorey D et al. p53, deleted in colorectal cancer gene, and thymidylate synthase as predictors of histopathologic response and survival in low, locally advanced rectal cancer treated with preoperative adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2003;46:192-202.
81. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T et al. Apoptosis as a cellular predictor for histopathologic response to neoadjuvant radiochemotherapy in patients with rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:294-303.
82. Rodel F, Hoffmann J, Grabenbauer GG et al. High survivin expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002;178:426-435.

83. Rodel F, Hoffmann J, Distel L et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res* 2005;65:4881-4887.
84. Giralt J, de las HM, Cerezo L et al. The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol* 2005;74:101-108.
85. Kandioler D, Zwrtek R, Ludwig C et al. TP53 genotype but not p53 immunohistochemical result predicts response to preoperative short-term radiotherapy in rectal cancer. *Ann Surg* 2002;235:493-498.
86. Adell G, Zhang H, Jansson A et al. Decreased tumor cell proliferation as an indicator of the effect of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:659-663.
87. Terzi C, Canda AE, Sagol O et al. Survivin, p53, and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:37-45.
88. Compton CC. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:149-160.
89. Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
90. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334.
91. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.

92. Bouzourene H, Bosman FT, Matter M et al. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol* 2003;34:541-548.
93. Onaitis MW, Noone RB, Fields R et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8:801-806.
94. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003;46:448-453.
95. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131-135.
96. Janjan NA, Crane C, Feig BW et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112.
97. Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075-1080.
98. Read TE, Ogunbiyi OA, Fleshman JW et al. Neoadjuvant external beam radiation and proctectomy for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1778-1790.
99. Garcia-Aguilar J, Hernandez dA, Sirivongs P et al. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46:298-304.
100. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75-81.



101. Valentini V, Coco C, Picciocchi A et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:664-674.
102. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-1056.
103. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-760.
104. Rodel C, Martus P, Papadoupoulos T et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
105. Machiels JP, Aydin S, Bonny MA et al. What is the best way to predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer patients: tumor regression grading, nodal status, or circumferential resection margin invasion? *J Clin Oncol* 2006;24:1319-1.
106. Rich T, Gunderson LL, Lew R et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317-1329.
107. Mendenhall WM, Million RR, and Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:977-985.
108. Bleday R. Local excision of rectal cancer. *World J Surg* 1997;21:706-714.
109. Obrand DI and Gordon PH. Results of local excision for rectal carcinoma. *Can J Surg* 1996;39:463-468.
110. Taylor RH, Hay JH, and Larsson SN. Transanal local excision of selected low rectal cancers. *Am J Surg* 1998;175:360-363.

111. Benoist S, Panis Y, Martella L et al. Local excision of rectal cancer for cure: should we always regard rigid pathologic criteria? *Hepatogastroenterology* 1998;45:1546-1551.
112. Varma MG, Rogers SJ, Schrock TR et al. Local excision of rectal carcinoma. *Arch Surg* 1999;134:863-867.
113. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-351.
114. Paty PB, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002;236:522-529.
115. Gopaul D, Belliveau P, Vuong T et al. Outcome of local excision of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1780-1788.
116. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1380-1388.
117. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-1071.
118. Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR et al. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1773-1779.
119. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242:472-477.
120. Steele GD, Jr., Herndon JE, Bleday R et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:433-441.
121. Russell AH, Harris J, Rosenberg PJ et al. Anal sphincter conservation for patients with adenocarcinoma of the distal rectum: long-term results of radiation therapy oncology group protocol 89-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:313-322.

122. Bujko K, Sopylo R, and Kepka L. Local Excision after Radio(chemo)therapy for Rectal Cancer: is it Safe? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;
123. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA et al. Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum* 2005;48:711-719.
124. Friel CM, Cromwell JW, Marra C et al. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:875-879.
125. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175.
126. Baxter NN and Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020.
127. Lavertu S, Schild SE, Gunderson LL et al. Endocavitary radiation therapy for rectal adenocarcinoma: 10-year results. *Am J Clin Oncol* 2003;26:508-512.
128. Rauch P, Bey P, Peiffert D et al. Factors affecting local control and survival after treatment of carcinoma of the rectum by endocavitary radiation: a retrospective study of 97 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:117-124.
129. Gerard JP, Romestaing P, Ardiet JM et al. Sphincter preservation in rectal cancer. Endocavitary radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1998;8:13-23.
130. Hull TL, Lavery IC, and Saxton JP. Endocavitary irradiation. An option in select patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1266-1270.
131. Maingon P, Guerif S, Darsouni R et al. Conservative management of rectal adenocarcinoma by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1077-1085.

132. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N et al. Pre-operative combined 5-FU, low dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:821-827.
133. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S et al. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983;52:814-818.
134. Emami B, Pilepich M, Willett C et al. Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1295-1299.
135. Marsh RD, Chu NM, Vauthey JN et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996;78:217-225.
136. Myerson RJ, Valentini V, Birnbaum EH et al. A phase I/II trial of three-dimensionally planned concurrent boost radiotherapy and protracted venous infusion of 5-FU chemotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1299-1308.
137. Pfeiffer P. High-dose radiotherapy and concurrent UFT plus l-leucovorin in locally advanced rectal cancer: a phase I trial. *Acta Oncol* 2005;44:224-229.
138. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:601-614.
139. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC et al. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg* 1998;228:194-200.
140. Tepper JE, Wood WC, and Cohen AM. Treatment of locally advanced rectal cancer with external beam radiation, surgical resection, and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1437-1444.

141. Harrison LB, Minsky BD, Enker WE et al. High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) as part of the management strategy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:325-330.
142. Nuyttens JJ, Kolkman-Deurloo IK, Vermaas M et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:106-112.
143. Willett CG, Czito BG, and Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977.
144. Dehni N, McFadden N, McNamara DA et al. Oncologic results following abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:867-874.
145. Ota DM, Jacobs L, and Kuvshinoff B. Rectal cancer: the sphincter-sparing approach. *Surg Clin North Am* 2002;82:983-993.
146. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are  $\leq$  or  $=$  1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001;8:163-169.
147. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396-
148. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
149. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.

150. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625.
151. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-139.
152. Tiret E, Poupardin B, McNamara D et al. Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection--what is the limit of safe sphincter preservation? *Colorectal Dis* 2003;5:454-457.
153. McNamara DA and Parc R. Methods and results of sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Cancer Control* 2003;10:212-218.
154. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:888-894.
155. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML et al. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995;181:335-346.
156. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
157. Marr R, Birbeck K, Garvican J et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
158. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-1726.

159. Wibe A, Syse A, Andersen E et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:48-58.
160. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-9264.
161. Salerno G, Daniels IR, Moran BJ et al. Clarifying margins in the multidisciplinary management of rectal cancer: the MERCURY experience. *Clin Radiol* 2006;61:916-923.
162. Haward RA, Morris E, Monson JR et al. The long term survival of rectal cancer patients following abdominoperineal and anterior resection: results of a population-based observational study. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:22-28.
163. Veenhof AA, Engel AF, Craanen ME et al. Laparoscopic versus Open Total Mesorectal Excision: A Comparative Study on Short-Term Outcomes. A Single-Institution Experience regarding Anterior Resections and Abdominoperineal Resections. *Dig Surg* 2007;24:367-374.
164. Minsky BD, Conti JA, Huang Y et al. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1409-1416.
165. Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study. *Cancer* 1986;58:22-28.
166. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472.
167. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997;84:352-357.

168. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-29.
169. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-715.
170. Valentini V. Radiotherapy combined with other treatments in rectal cancer. *Tumori* 1998;84:238-246.
171. Beets-Tan RG and Beets GL. Rectal cancer: how accurate can imaging predict the T stage and the circumferential resection margin? *Int J Colorectal Dis* 2003;18:385-391.
172. Kim JH, Beets GL, Kim MJ et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
173. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
174. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847-1858.
175. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
176. Camma C, Giunta M, Fiorica F et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015.
177. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-1304.



178. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-825.
179. Van Den Brink M, Van Den Hout WB, Stiggelbout AM et al. Cost-utility analysis of preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer undergoing total mesorectal excision: a study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2004;22:244-253.
180. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450.
181. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein KE et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1976-1984.
182. Roh MS, Colangelo L, and Wieand S. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 2004;22:247s.
183. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: a detailed analysis from a randomized intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:409-413.
184. Gunderson LL, Russell AH, Llewellyn HJ et al. Treatment planning for colorectal cancer: radiation and surgical techniques and value of small-bowel films. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1379-1393.
185. Willett CG, Tepper JE, Kaufman DS et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992;15:371-375.
186. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396.

187. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.
188. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547.
189. Frykholm GJ, Pahlman L, and Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:427-434.
190. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-2064.
191. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
192. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
193. Pazdur R, Lassere Y, Rhodes V et al. Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2296-2300.
194. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-914.
195. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.

196. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
197. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048.
198. Ho DH, Pazdur R, Covington W et al. Comparison of 5-fluorouracil pharmacokinetics in patients receiving continuous 5-fluorouracil infusion and oral uracil plus N1-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 1998;4:2085-2088.
199. Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-115.
200. Borner MM, Schoffski P, de Wit R et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:349-358.
201. de la TA, Ramos S, Valcarcel FJ et al. Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:629-634.
202. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Bosch C et al. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up. *J Clin Oncol* 2004;22:3016-3022.
203. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1378-1384.
204. Lin EH, Skibber J, Delclos M et al. A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy (XRT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol (Proc A S C O)* 2005;23:3593s.

205. Kim JC, Kim TW, Kim JH et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:346-353.
206. De Paoli A, Chiara S, Luppi G et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246-251.
207. El Sayed YM and Sadee W. Metabolic activation of ftorafur [R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil]: the microsomal oxidative pathway. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3006-3008.
208. Sulkes A, Benner SE, and Canetta RM. Uracil-ftorafur: an oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3461-3475.
209. Pentheroudakis G and Twelves C. The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic. *Anticancer Res* 2002;22:3589-3596.
210. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-4106.
211. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-2292.
212. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119-1124.
213. Valentini V, Coco C, Minsky B et al. Randomized, multicenter, phase IIb study of preoperative chemoradiotherapy in T3 mid-distal rectal cancer: raltitrexed + oxaliplatin + radiotherapy versus cisplatin + 5-fluorouracil + radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:403-412.

214. Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Phase I/II study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006;24:2557-2562.
215. Navarro M, Dotor E, Rivera F et al. A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:201-205.
216. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650-655.
217. Willeke F, Horisberger K, Kraus-Tiefenbacher U et al. A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (CapIri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96:912-917.
218. Glynne-Jones R, Falk S, Maughan TS et al. A phase I/II study of irinotecan when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2007;96:551-558.
219. Rodel C, Liersch T, Hermann RM et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:110-117.
220. Willett CG, Duda DG, Czito BG et al. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2007;21:1055-1065.
221. Czito BG, Bendell JC, Willett CG et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:472-478.
222. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1384-1390.

223. Rodel C, Arnold D, Hipp M et al. Phase I-II Trial of Cetuximab, Capecitabine, Oxaliplatin, and Radiotherapy as Preoperative Treatment in Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;
224. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-4386.
225. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.
226. De Gramont A, Boni C, and Navarro M. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol ( Proc ASCO)* 2007; 25:4007s.
227. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG et al. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676-682.
228. Janjan NA, Crane CN, Feig BW et al. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:713-718.
229. Brown CL, Terner CA, Thorson AG et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1189-1193.
230. Bosset JF, Pavy JJ, Hamers HP et al. Determination of the optimal dose of 5-fluorouracil when combined with low dose D,L-leucovorin and irradiation in rectal cancer: results of three consecutive phase II studies. EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:1406-1410.
231. Kaplan E and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;54:457-481.

232. Cox DR. Regression models and lifetime tables. *J R Stat Assoc* 1972;34:187-220.
233. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695-706.
234. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362.
235. Mendenhall WM, Million RR, Bland KI et al. Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. *Ann Surg* 1987;205:41-44.
236. Fortier GA, Constable WC, Meyers H et al. Preoperative radiation therapy for rectal cancer. An effective therapy in need of a clinical trial. *Arch Surg* 1986;121:1380-1385.
237. Mohiuddin M and Marks G. High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976-1988. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:37-43.
238. Douglass HO, Jr., Moertel CG, Mayer RJ et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315:1294-1295.
239. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547.
240. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Bosch C et al. Preoperative uracil/tegafur and concomitant radiotherapy in locally advanced rectal cancer: Updated results with 5-year follow-up. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 2006;24:353s.
241. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755.

242. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:219-224.
243. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-160.
244. Chapet O, Romestaing P, Mornex F et al. Preoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: Which are strong prognostic factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1371-1377.
245. Sauer R, Roedel C, Martus P et al. Prognostic factors after neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer: Update of the CAO/ARO/AIO-94 Phase III study. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 2005;23:3503s.
246. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM et al. Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4062-4068.
247. Chan AK, Wong A, Jenken D et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:665-677.
248. Rutten H, Dulk MD, Lemmens V et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007;
249. Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W et al. Rectal cancer delivery of radiotherapy in adequate time and with adequate dose is influenced by treatment center, treatment schedule, and gender and is prognostic parameter for local control: Results of study CAO/ARO/AIO-94. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1008-1019.



## ***APÉNDICE***



## CLINICAL INVESTIGATION

## Rectum

## PREOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY FOR RECTAL CANCER: RANDOMIZED TRIAL COMPARING ORAL URACIL AND TEGAFUR AND ORAL LEUCOVORIN VS. INTRAVENOUS 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN

ALEJANDRO DE LA TORRE, M.D., PH.D.,\* MARIA ISABEL GARCÍA-BERROCAL, M.D.,\*  
 FERNANDO ARIAS, M.D., PH.D.,† ALFONSO MARIÑO, M.D., PH.D.,‡ FRANCISCO VALCÁRCEL, M.D., PH.D.,\*  
 ROSA MAGALLÓN, M.D., PH.D.,\* CARLOS A. REGUEIRO, M.D., PH.D.,\* JESÚS ROMERO, M.D.,\*  
 IRMA ZAPATA, M.D.,\* CRISTINA DE LA FUENTE, M.D., PH.D.,\* EVA FERNÁNDEZ-LIZARBE, M.D.,\*  
 GLORIA VERGARA, M.D.,\* BELÉN BELINCHÓN, M.D.,\* MARIA VEIRAS, M.D.,\* RAFAEL MOLERO, M.D.,\*  
 AND ISABEL MILLÁN, PH.D.‡

\*Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; †Department of Radiation Oncology, Hospital de Navarra, Pamplona, Spain; ‡Department of Radiation Oncology, Centro Oncológico de Galicia, A Coruña, Spain; and §Department of Biostatistics, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

**Purpose:** To compare, in a randomized trial, 5-fluorouracil (FU) plus leucovorin (LV) (FU+LV) vs. oral uracil and tegafur (UFT) plus LV (UFT+LV) given concomitantly with preoperative irradiation in patients with cT3–4 or N+ rectal cancer.

**Methods and Materials:** A total of 155 patients were entered onto the trial. Patients received pelvic radiotherapy (4500–5040 cGy in 5 to 6 weeks) and chemotherapy consisting of two 5-day courses of 20 mg/m<sup>2</sup>/d LV and 350 mg/m<sup>2</sup>/d FU in the first and fifth weeks of radiotherapy (77 patients) or one course of 25 mg/d oral LV and 300 mg/m<sup>2</sup>/d UFT for 4 weeks beginning in the second week of radiotherapy (78 patients). The primary endpoints were pathologic complete response (pCR) and resectability rate. Secondary endpoints included downstaging rate, toxicity, and survival.

**Results:** Grade 3–5 acute hematologic toxicity occurred only with FU+LV (leukopenia 9%;  $p = 0.02$ ). There were no differences in resectability rates (92.1% vs. 93.4%;  $p = 0.82$ ). The pCR rate was 13.2% in both arms. Tumor downstaging was more frequent with UFT+LV (59.2% vs. 43.3%;  $p = 0.04$ ). Three-year overall survival was 87% with FU+LV and 74% with UFT+LV ( $p = 0.37$ ). The 3-year cumulative incidences of local recurrence were 7.5% and 8.9%, respectively ( $p = 0.619$ ; relative risk, 1.46; 95% confidence interval 0.32–6.55).

**Conclusion:** Although this study lacked statistical power to exclude clinically significant differences between both groups, the outcome of patients treated with UFT+LV did not differ significantly from that of patients treated with FU+LV, and hematologic toxicity was significantly lower in the experimental arm. © 2008 Elsevier Inc.

**Rectal cancer, Preoperative chemoradiation, UFT, 5-fluorouracil, Randomized trial.**

### INTRODUCTION

Preventing local recurrence is one of the main goals of rectal cancer treatment. In 1990, a National Institutes of Health consensus conference recommended postoperative adjuvant chemoradiotherapy for patients with Stages II and III rectal cancer (1). However, postoperative radiotherapy (RT) may be associated with significant bowel toxicity and compromised bowel function (2). Several randomized studies observed lower rates of local failure with preoperative RT

than with surgery alone (3, 4). In addition, some studies extrapolated from the postoperative experience and combined preoperative RT with chemotherapy in the neoadjuvant setting (5–8). As expected, the addition of chemotherapy enhanced radiation effects and resulted in significantly higher rates of pathologic complete response (pCR) (9–11).

Using 5-Fluorouracil (FU) with or without leucovorin (LV) is a cornerstone in treatment of locally advanced rectal cancer. Oral fluoropyrimidines have been developed as a therapeutic alternative to i.v. FU. Nevertheless, there are no data

Reprint requests to: Alejandro de la Torre, M.D., Ph.D., Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Puerta de Hierro, San Martín de Porres 4, 28035 Madrid, Spain. Tel: (+34) 91-344-5788; Fax: (+34) 91-373-0535; E-mail: oncrctph@saludalia.com

Presented in part at the 2nd Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress, February 15–17, 2004, Noordwijk, The Netherlands;

and the 13th European Cancer Conference, October 30–November 3, 2005, Paris, France.

Drs. A. de la Torre and M. I. García-Berrocal, contributed equally to this article.

Conflict of interest: none.

Received Jan 15, 2007, and in revised form May 25, 2007. Accepted for publication May 26, 2007.



from randomized trials comparing oral fluoropyrimidines given concomitantly with preoperative RT vs. FU and preoperative irradiation. In our previous report we presented preliminary data on the toxicity and efficacy of preoperative oral uracil and tegafur (UFT) and low-dose oral LV and RT in 35 patients (12). On the basis of that Phase II study, we designed a prospective, multicenter, randomized Phase III study to compare oral UFT+LV vs. i.v. FU+LV given concomitantly with preoperative irradiation in patients with locally advanced rectal cancer.

## METHODS AND MATERIALS

### Study design

This was a randomized, multicenter, open-label clinical trial comparing i.v. FU+LV vs. oral UFT+LV given concomitantly with preoperative RT in patients with locally advanced rectal cancer. The study was conducted in three Spanish hospitals and was in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki, the Good Clinical Practice guidelines, and current Spanish regulations on clinical trials. All patients provided informed consent, and the ethics committees of all the participating centers approved the trial before any study procedure.

### Eligibility

The trial was initiated in 1999, and it was planned that patient enrollment extended for 2 years to accrue a total of 244 patients. The eligibility criteria were as follows: biopsy-proven rectal adenocarcinoma, resectable (T3) or unresectable (T4) tumors with or without nodal metastasis or any T stage tumors with nodal metastasis after clinical staging by endorectal ultrasonography (US) and computed tomography (CT) of the pelvis, no evidence of distant metastasis, World Health Organization performance score 0–2, age  $\leq 80$  years, adequate bone marrow function (leukocyte count  $\geq 4000/\mu\text{L}$  and platelet count  $\geq 100,000/\mu\text{L}$ ), and adequate liver and renal function. Distant metastases were excluded by chest X-ray and abdominal US and/or CT. Patients with prior malignancy, previous chemotherapy, previous RT to the pelvis, or any contraindications for chemoradiotherapy were excluded. Patients with tumor-related rectal obstruction were eligible for this study provided the only previous surgical treatment was a diverting colostomy.

### Treatment

Eligible patients were centrally randomized to receive preoperative chemoradiotherapy with either i.v. FU+LV or oral UFT+LV. Patients were randomly assigned in blocks of 10 and stratified by center.

Radiotherapy consisted of a total dose of 45 Gy delivered by means of 6–15-MV linear accelerator photons given in 25 fractions of 1.8 Gy, 5 fractions per week, to the pelvis through individually shaped portals using a three-field or four-field box technique.

Patients randomized to the FU+LV arm received two courses of chemotherapy that were scheduled to be administered during the first and fifth weeks of the irradiation course. Each course consisted of LV 20 mg/m<sup>2</sup> followed by FU 350 mg/m<sup>2</sup> administered as i.v. bolus for 5 consecutive days. Patients randomized to the UFT+LV arm received a single course of oral LV 12.5 mg twice daily and oral UFT 300 mg/m<sup>2</sup>/day in three divided doses on Days 8–36 of the RT course. The UFT doses were rounded up or down to the nearest 100 mg.

Surgery was scheduled to be performed 4–6 weeks after the completion of chemoradiotherapy. The protocol did not mandate a specific surgical procedure and did not include precise criteria for standardization of the technique of total mesorectal excision. The protocol did not stipulate the minimum acceptable distance between the tumor edge and the distal surgical margin. The case report forms did not collect data on the type of surgical procedure performed in each case.

Adjuvant chemotherapy, consisting of four courses of bolus FU for 5 days given at 4-week intervals, was recommended to patients with pathologic Stage II or III disease.

### Pathology

The protocol called for assessment of the presence or absence of viable tumor cells in the surgical specimen, of the macroscopic and microscopic dimensions of the residual tumor, of the distance from the tumor edge to the distal margin of resection, of the total number of examined and involved lymph nodes, and of the American Joint Committee on Cancer–International Union Against Cancer pT and pN categories and stages. The protocol did not require assessment of the distance from the tumor edge to the radial margin.

### Follow-up

During therapy, patients were monitored weekly for acute toxicity. In the event of Grade 3 or 4 hematologic toxicity and/or Grade 3 or 4 diarrhea, both chemotherapy and RT were withheld until toxicity resolved. Afterward, the planned schedule was completed using RT alone. Perioperative complications were assessed. Acute toxicity was graded according to the Eastern Cooperative Oncology Group Common Toxicity Criteria. The Late Radiation Morbidity Scoring Scheme of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) was used for classification of late adverse events.

Patients were evaluated every 2 months for the first 6 months, every 3 months for the next 6 months, at 6-month intervals for the next 4 years, and then yearly. Evaluations consisted of interval history, physical examination, assessment of late morbidity, complete blood count, and basic blood chemistry tests. Proctoscopy, abdominal US and/or abdominopelvic CT, and chest X-rays were obtained depending on symptoms and clinical findings.

### Statistical analysis

The primary endpoints were pCR rate and resectability rate. Pathologic complete response was defined as the absence of viable tumor cells in the primary tumor and in the lymph nodes (ypT0 and ypN0). In cases in which only acellular pools or residual mucin were observed, response was considered complete. Resectability was defined as complete macroscopic removal of the tumor and nodes.

The trial was designed as a comparative trial with an 80% statistical power to reject the null hypothesis, which stated that the pCR rate of the experimental arm (UFT+LV) was equal to the pCR rate of the standard arm (FU+LV) if the true difference between the pCR rate of both arms was higher than 10%. The calculation of the number of cases per arm to be entered in the study was based on the 13.5% pCR rate observed in patients treated with FU+LV in one EORTC Phase II study (13) and the 17% complete response rate observed with UFT+LV in our previous Phase II study (12). Accordingly, the number of patients per arm required for an 80% power to detect a difference of  $\geq 10\%$  regarding complete response rate, with a Type I error of 0.05 and a patient withdrawal rate of up to 10%, was 122.



The secondary endpoints of the study were T stage downstaging rate, N stage downstaging rate, Grade 3 to Grade 5 acute toxicity rate, Grade 3 and Grade 5 late morbidity rate, disease-free survival, and overall survival probabilities.

Tumor downstaging was defined as postoperative ypT stage lower than prechemoradiotherapy clinical cT stage. Nodal downstaging was defined as postoperative ypN stage lower than prechemoradiotherapy clinical cN stage. Survival, disease-free survival, and relapse-free intervals were calculated from the date of randomization. For the calculation of overall survival and disease-free survival, all deaths, regardless of cause, were scored as events.

Apart from the primary and secondary endpoints, we also analyzed the rates of sphincter-sparing surgery and the cumulative incidences of local and distant relapse.

Statistical analyses were performed using the SPSS 10.0 statistical package (SPSS, Chicago, IL). Cumulative incidences of local and distant relapse were calculated using NCSS statistical software (NCSS, Kaysville, UT).

The Yates corrected chi-square test was used to compare proportions, the Student's *t* test to compare normally distributed data, and the Mann-Whitney *U* test to compare data without normal distribution. Overall survival and disease-free survival probabilities were calculated by the Kaplan-Meier method (14), and differences were evaluated by the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to calculate hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) of the hazard ratios. Cumulative incidences of local and distant relapse were estimated using the competing-risks method proposed by Gooley *et al.* (15). For the calculation of cumulative incidences of local and distant relapse, deaths occurring without evidence of local or distant relapse were scored as competitive risks. Comparisons between treatment groups were performed using the Poisson regression model.

A two-sided *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Ineligible patients, patients who withdrew consent, and patients who did not receive any chemotherapy were excluded from the analyses of adverse events and outcome.

## RESULTS

### Patients

Patient enrollment began in January 1999 and extended until September 2004. The scientific committee decided to stop the study because of slow accrual after 155 patients (63% of the planned accrual) from the three participating hospitals had been randomized.

Seventy-seven patients were randomly assigned to receive FU+LV and 78 patients to receive UFT+LV.

One patient randomized to the FU+LV arm and 2 patients randomized to the UFT+LV arm were excluded from all analyses of acute adverse events and outcome. Of these 3 patients, 1 withdrew consent to participate before treatment, another was ineligible because of evidence of metastasis at the time of randomization, and another did not receive any chemotherapy. Therefore, 76 patients in each arm were included in the analyses of acute adverse events, pathologic response rate, downstaging rates, sphincter preservation rates, overall survival, disease-free survival, local relapse probabilities, and distant relapse probabilities.

Perioperative complications were evaluated in patients who underwent surgery. Primary tumors were staged by endorectal ultrasound in 67 of the 76 patients (88.2%) randomized to the FU+LV arm and in 67 of the 76 patients (88.2%) randomized to UFT+LV. Abdominopelvic spiral CT was obtained in all patients.

Table 1 demonstrates the characteristics of patients eligible for these analyses. Patients were well balanced regarding all known prognostic factors.

### Protocol compliance

Some investigators, because of personal preference, prescribed a total radiation dose of 50.4 Gy, and some patients were given doses between the dose specified in the treatment protocol (45 Gy) and 50.4 Gy. Table 2 demonstrates the doses given to patients in each arm of the study.

Chemoradiotherapy was discontinued in 2 patients randomized to the FU+LV arm, because of treatment toxicity in 1 patient and because of intercurrent disease in another patient. In the UFT+LV arm, chemoradiotherapy was discontinued in 2 patients, because of treatment toxicity in 1 patient and because of unknown reasons in another patient.

Seventy-one patients randomized to the FU+LV arm and 73 patients randomized to the UFT+LV arm underwent surgery.

Table 2 demonstrates the number of patients who discontinued treatment, the number of patients who received full

Table 1. Characteristics of the 152 evaluable patients according to randomization arm

Characteristic	FU+LV (n = 76)	UFT+LV (n = 76)	<i>p</i>
Age (y)			0.4
Median	65	63	
Range	38–80	39–80	
Gender			0.31
Male	56 (74)	51 (66)	
Female	20 (26)	25 (34)	
ECOG			0.86
0	48 (63)	49 (64)	
1	28 (37)	27 (36)	
Clinical T stage*			0.95
cT2	1 (1)	1 (1)	
cT3	70 (92)	69 (91)	
cT4	5 (7)	6 (8)	
Clinical N stage			0.87
cN0	41 (54)	44 (58)	
cN1	32 (42)	29 (38)	
Unknown	3 (4)	3 (4)	
Distance between tumor and anal verge (cm)			0.84
<5	26 (34)	28 (37)	
5–10	40 (53)	35 (46)	
>10	5 (6)	5 (6)	
Unknown	5 (6)	8 (10)	

Abbreviations: FU: 5-fluorouracil; LV = leucovorin; UFT = uracil and tegafur; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Values are number (percentage), unless otherwise noted.

\* Primary tumors were staged by endorectal ultrasound in 67 of the 76 patients (88.2%) randomized to the FU+LV arm and in 67 of the 76 patients (88.2%) randomized to the UFT+LV arm.

Table 2. Protocol compliance

	FU+LV (n = 76)		UFT+LV (n = 76)		p
	n	%	n	%	
Chemoradiotherapy discontinued, toxicity	1	1.3	1	1.3	1.0
Chemoradiotherapy discontinued, other	1	1.3	1	1.3	1.0
Completed radiotherapy schedule ( $\geq 45$ Gy)	67	88.2	72	94.7	0.25
Total radiation dose (Gy)					0.527
<45	9	11.8	4	5.3	
45	36	47.4	40	52.6	
50.4	26	34.2	26	34.2	
>45 Gy, <50.4	5	6.6	6	7.9	
Completed chemotherapy schedule	61	80.3	65	85.5	0.52
Underwent surgery	71	93.4	73	96.0	0.71

Abbreviations as in Table 1.

doses of chemotherapy and RT, and the number of patients who underwent surgery in each arm of the study.

*Complete pathologic response, resectability, sphincter sparing, and downstaging rates*

Pathologic complete response was observed in 10 of the 76 patients in the FU+LV arm (13.2%; 95% CI, 6.5–22.9%) and in 10 of the 76 patients in the UFT+LV arm (13.2%; 95% CI, 6.5–22.9%) ( $p = 1.0$ ).

Tumor resection was feasible in 70 of the 76 evaluable patients in the FU+LV arm (92.1%; 95% CI, 83.6–97%) and in 71 of the 76 evaluable patients in the UFT+LV arm (93.4%; 95% CI, 85.3–97.8%) ( $p = 0.82$ ).

The pathologic T stage was lower than clinical T stage in 33 patients (43.3%; 95% CI, 32.1–55.3%) randomized to FU+LV and in 45 patients (59.2%; 95% CI, 47.3–70.3%)

randomized to UFT+LV ( $p = 0.04$ ). The pathologic N stage was lower than the clinical N stage in 19 patients (25%; 95% CI, 15.8–36.3%) of the FU+LV arm and in 18 patients (23.7%; 95% CI, 14.7–34.8%) of the UFT+LV arm ( $p = 0.88$ ).

Sphincter-sparing surgery was performed in 43 patients (56.6%; 95% CI, 44.7–67.9%) in the FU+LV arm and in 42 patients (55.3%; 95% CI, 43.4–66.7%) in the UFT+LV arm ( $p = 0.92$ ). In the subset of patients with tumors with a lower limit located less than 5 cm from the anal verge, sphincter-sparing surgery was performed in 4 of 26 patients (15.4%; 95% CI, 4.4–34.9%) in the FU+LV arm and in 3 of 26 patients (11.5%; 95% CI, 2.4–30.2) in the UFT+LV arm ( $p = 0.8$ ).

Table 3 demonstrates the rates of pCR, resectability, downstaging, and sphincter-sparing in each arm of the study.

Table 3. Pathologic response, resectability, sphincter sparing, number of nodes retrieved, and downstaging rates

	FU+LV (n = 76)			UFT+LV (n = 76)			p
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
Complete pathologic response	10	13.2	6.5–22.9	10	13.2	6.5–22.9	1.0
Resectability rate	70	92.1	83.6–97	71	93.4	85.3–97.8	0.82
Pathologic tumor stage							0.36
pT0	10	13.2	6.5–22.9	10	13.2	6.5–22.9	
pT1	4	5.3	1.4–12.9	5	6.6	2.2–14.7	
pT2	19	25	15.8–36.3	27	35.5	24.9–47.3	
pT3	34	44.7	33.3–56.6	23	30.3	20.2–41.9	
pT4	4	5.3	1.4–12.9	8	10.5	4.6–19.7	
Surgery not performed	5	6.6	2.2–14.7	3	3.9	0.8–11.1	
Pathologic node stage							0.87
pN0	54	71.1	59.5–80.9	57	75	63.7–84.2	
pN1	12	15.8	8.4–26	12	15.8	8.4–26	
pN2	5	6.6	2.2–14.7	4	5.3	1.4–12.9	
Surgery not performed	5	6.6	2.2–14.7	3	3.9	0.8–11.1	
Nodes retrieved							
Median (range)	8 (0–25)	—	—	7 (0–23)	—	—	0.22
Tumor downstaging	33	43.3	32.1–55.3	45	59.2	47.3–70.3	0.04
Nodal downstaging	19	25.0	15.8–36.3	18	23.7	14.7–34.8	0.88
Sphincter-sparing surgery							
All tumors	43	60.6	48.2–72	42	57.5	45.4–69	0.84
<5 cm from anal verge	4 of 26	15.4	4.4–34.9	3 of 26	11.5	2.4–30.2	0.8

Abbreviation: CI = confidence interval. Other abbreviations as in Table 1.



Table 4. Grade 3 to Grade 5 acute and late adverse events and perioperative complications

	FU+LV			UFT+LV			<i>p</i>
	<i>n</i>	%	95% CI	<i>n</i>	%	95% CI	
Grade 3–5 acute leukopenia	7	9.2	3.8–18.1	0	0	0–4.7	0.02
Grade 5 acute leukopenia	1	1.3	0.03–7.1	0	0	0–4.7	0.32
Grade 3–5 acute gastrointestinal toxicity	10	13.2	6.5–22.9	8	10.5	4.7–19.7	0.80
Grade 5 acute gastrointestinal toxicity	1	1.3	0.03–7.1	0	0	0–4.7	0.32
Perioperative deaths	0	0	0–5.0	1	1.4	0.03–7.4	0.32
Perioperative complications	10	14.1	7.0–24.4	16	21.9	13.1–33.1	0.32
Anastomotic leakage	3	4.2	0.9–11.9	5	6.8	2.3–15.3	0.75
Grade 3–5 gastrointestinal late adverse events	4	5.6	1.6–13.8	6	8.2	3.1–17.0	0.78
Grade 5 gastrointestinal late adverse events	2	2.8	0.34–9.8	0	0	0–4.9	0.46
Crude treatment related mortality	4	5.3	1.4–12.9	1	1.3	0.03–7.1	0.36

Abbreviations as in Tables 1 and 3.

Acute adverse events and crude treatment-related mortality were evaluated in the 152 eligible patients who received any chemoradiotherapy. Perioperative complications and late adverse events were evaluated in the 144 patients who received chemoradiotherapy and underwent surgery.

#### Acute, perioperative, and late adverse events

Grade 3–5 acute and late adverse events are summarized in Table 4.

In the FU+LV arm, 1 patient died because of Grade 5 hematologic toxicity in the fourth week of treatment. Another patient randomized to FU+LV died 8 days after completion of the chemoradiotherapy schedule, probably because of treatment-related bowel perforation. Grade 3–5 leukopenia was observed in 7 patients (9.2%) in the FU+LV arm and in none of the patients randomized to the UFT+LV arm ( $p = 0.02$ ). Grade 3–5 gastrointestinal toxicity was observed in 10 patients (13.2%) randomized to the FU+LV arm and in 8 patients (10.5%) randomized to UFT+LV ( $p = 0.80$ ). No other Grade 3–5 acute adverse events were observed.

One postoperative death (1.4%) occurred in patients randomized to the UFT+LV arm. The rate of postoperative complications was 14.1% in the FU+LV arm and 21.9% in UFT+LV arm ( $p = 0.32$ ). The rate of anastomotic leakage was 4.2% in the FU+LV arm and 6.8% in the UFT+LV arm ( $p = 0.75$ ).

Two patients randomized to the FU+LV arm died of Grade 5 late gastrointestinal complications 5 and 8 months after randomization. Gastrointestinal Grade 3–5 late adverse events were observed in 4 patients (5.6%) in the FU+LV arm and in 6 patients (8.2%) in the UFT+LV arm ( $p = 0.78$ ).

Crude treatment-related mortality was 5.3% in FU+LV arm (two deaths because of acute toxicity and two deaths because of Grade 5 gastrointestinal late toxicity) and 1.3% in UFT+LV arm (one postoperative death because of severe surgical complications) ( $p = 0.36$ ).

#### Mortality and overall survival

At the time of analysis, all eligible patients had been followed for a median of 22 months (range, 1–82 months). The median follow-up time was 22 months in both arms (range, 1–79 months in the FU+LV arm, 1–82 months in the UFT+LV arm).

A total of 29 deaths were observed: 12 events in FU+LV arm and 17 events in the UFT+LV arm. Of the 12 deaths oc-

curing in the FU+LV arm, 5 were related to rectal cancer, 4 to treatment-related complications, and 3 to other causes. Of the 17 deaths observed in the UFT+LV arm, 14 were due to rectal cancer, 1 to treatment-related complications, and 2 to causes other than cancer or treatment.

The 3-year overall survival probability was 87% in the FU+LV arm and 74% in the UFT+LV arm ( $p = 0.37$ ) (Fig. 1A). The hazard ratio for death in the UFT+LV arm,

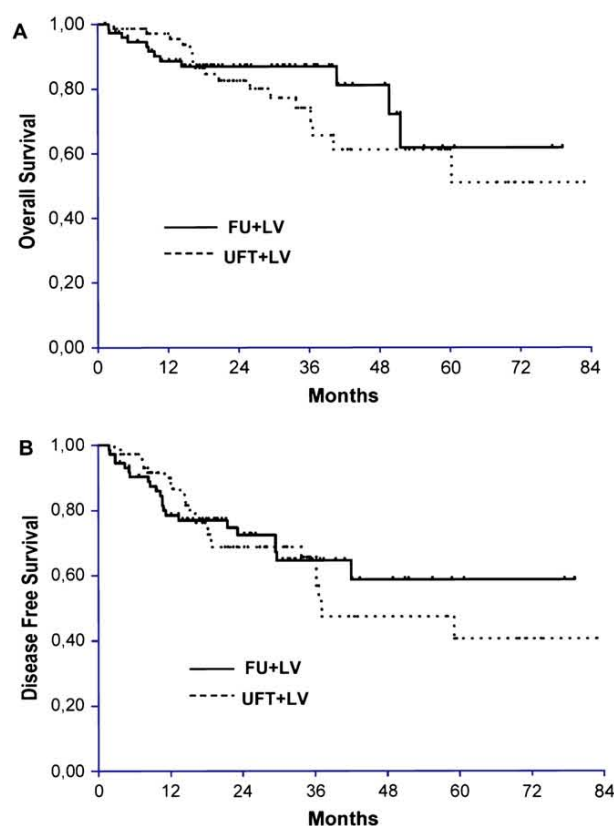


Fig. 1. Overall survival (A) and disease-free survival (B) among the 152 patients randomly assigned to the 5-fluorouracil plus leucovorin (FU+LV) arm or to the uracil and tegafur plus LV (UFT+LV) arm.

compared with the FU+LV arm, was 1.39 (95% CI, 0.66–2.93).

#### *Pattern of relapse, disease-free survival, and cumulative incidences of relapse*

In the FU+LV arm, 3 patients relapsed locally without evidence of distant disease, 12 developed isolated distant metastasis, and 1 patient developed both local and distant relapse. In the UFT+LV arm 1 patient relapsed locally without evidence of distant metastasis, 15 developed isolated distant metastasis, and 5 developed both local and distant recurrence.

The 3-year disease-free survival probability was 64.7% in the FU+LV arm and 65.6% in the UFT+LV arm ( $p = 0.67$ ) (Fig. 1B). The hazard ratio for disease relapse in the UFT+LV compared with the FU+LV arm was 1.14 (95% CI, 0.64–2.02).

The 3-year cumulative incidence of local recurrence was 7.5% in the FU+LV arm and 8.9% in the UFT+LV arm ( $p = 0.619$ ) (Fig. 2a). Using a Poisson regression model, the calculated relative risk of local recurrence in the UFT+LV arm compared with the risk observed in the FU+LV arm was 1.46 (95% CI, 0.32–6.55).

The 3-year cumulative incidence of distant relapse was 20.4% in the FU+LV arm and 32.7% in the UFT+LV arm

( $p = 0.137$ ) (Fig. 2b). The relative risk of distant relapse in the UFT+LV arm compared with the risk observed in the FU+LV arm was 1.69 (95% CI, 0.84–3.38).

## DISCUSSION

Pelvic RT remains an integral component of the management of locally advanced rectal cancer. The rationale for using radiation as adjuvant therapy to surgical resection is based on the clinical observations of the risk of pelvic recurrence (16–18). Both preoperative and postoperative RT are used in this setting for patients with Stage II and III resectable rectal cancer. Preoperative RT is also used to convert locally advanced, initially unresectable rectal cancer to resectable cases and to preserve the anal sphincter (19–23).

Combined chemotherapy and RT has become a well-established postoperative adjuvant treatment for rectal cancer. Concurrent FU enhances the effect of RT, decreases local recurrence, and improves overall survival in patients with Stage II and III cancers (24, 25). The optimal regimen for postoperative FU-based chemotherapy with radiation was defined by the Intergroup 0144 study. There were no significant differences in local control or survival between continuous infusion or bolus FU, but continuous infusion was associated to significantly lower rates of acute hematologic toxicity (26).

These findings have been extrapolated to the use of preoperative FU-based chemoradiotherapy for the treatment of rectal cancer. Several trials reported significantly higher downstaging rates in patients treated with preoperative concomitant chemotherapy and RT (9–11). Although preoperative chemoradiation significantly reduced local failure rates, no improvements in disease-free survival or overall survival were observed in comparative trials (27–29).

A potential advantage of oral fluoropyrimidines in patients with rectal cancer is the use of a more convenient oral treatment that might be at least as effective as i.v. FU and become an alternative standard to i.v. treatment. Oral fluoropyrimidines mimic continuously infused FU and simplify chemoradiation. Patient preference for oral chemotherapy has been shown in several studies (30, 31). Different oral fluoropyrimidines combined with preoperative RT showed similar efficacy and tolerability in Phase II studies (Table 5). Nevertheless, there are no data from randomized Phase III studies comparing oral fluoropyrimidines with i.v. FU.

Uracil and tegafur is an orally administered combination in a fixed 1:4 molar ratio. Tegafur, a prodrug that undergoes hepatic enzymatic conversion to 5-fluorouracil, is combined with uracil, which is a competitive blocker of dihydropyrimidine dehydrogenase, to improve the absorption and bioavailability of tegafur (32). The rationale for the addition of LV to UFT follows that of adding LV to FU. The administration of tegafur alone has been used with the rationale of more predictable pharmacokinetic and biodistribution (33).

Capecitabine is a prodrug that undergoes a three-step enzymatic conversion to FU, preferentially in tumor tissue (34). The side-effect profile of capecitabine is similar to that observed when FU is given as a protracted infusion and consists

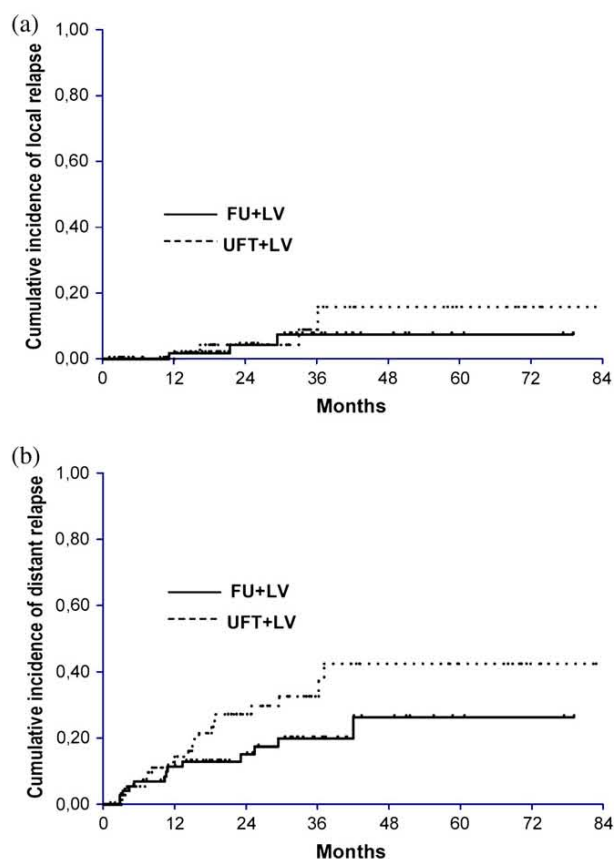


Fig. 2. Cumulative incidence of local recurrence (a) and distant recurrences (b) among the 152 patients randomly assigned to the 5-fluorouracil plus leucovorin (FU+LV) arm or to the uracil and tegafur plus LV (UFT+LV) arm.



Table 5. Phase II trials of preoperative chemoradiation with oral fluoropyrimidines for locally advanced rectal cancer

First author (reference)	Arms	No. of patients (total)	pCR (%)	Local failure (%)	5-year OS (%)
De la Torre(12)*	RT/UFT	35	18	NR	NR
Fernández-Martos (46)	RT/UFT	94	9	7	71
Díaz-González (33)	RT/tegafur	62	8	5	76.5
Lin (47)	RT/capecitabine	54	17	NR	NR
Kim (48)	RT/capecitabine	95	12	NR	NR
De Paoli (49)	RT/capecitabine	53	24	NR	NR

Abbreviations: pCR = pathologic complete response; OS = overall survival; RT = radiotherapy; UFT = uracil and tegafur; NR = not reported.

\* Primary staged as nonresectable or locally recurrent tumors.

mainly in diarrhea. The hand-foot syndrome is more frequently seen in patients treated with capecitabine (35, 36). The currently active National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial NSABP-R-04 aims to compare continuous i.v. FU with capecitabine in combination with preoperative RT in patients with locally advanced resectable rectal cancer.

The aim of the present trial was to randomly compare the pCR rates and resectability rates obtained with UFT+LV with the rates obtained with the FU+LV standard treatment approach. Unfortunately, some institutional policy changes resulted in a slow accrual of patients and led us to close the trial. This resulted in a sample size and, consequently, in a statistical power lower than that initially estimated. The analyses of the data available from the 152 evaluable patients entered in the present trial showed that pCR rates, tumor downstaging rates, resectability rates, and sphincter-preservation rates did not differ significantly between patients treated with UFT+LV and patients treated with FU+LV, but we must take into account that the sample size was insufficient to exclude clinically significant differences between both treat-

ment approaches. Treatment with oral UFT+LV was associated with lower rates of acute hematologic toxicity. Neither acute gastrointestinal toxicity nor late toxicity differed significantly between both groups. Overall survival and local control probabilities were similar in both groups.

The NSABP C-06 trial in patients with Stage II and III carcinoma of the colon investigated the efficacy of UFT+LV in the surgical adjuvant setting (37). The results of this Phase III study showed that an oral UFT+LV regimen and a weekly bolus FU+LV regimen were equitoxic and generally well tolerated.

Five previous Phase III trials evaluated preoperative FU-based chemoradiation either with postoperative FU-based chemoradiation or RT alone in patients with locally advanced rectal cancer. In summary, preoperative chemoradiotherapy is associated with a higher pCR and local control rates, but no survival benefit was observed in those trials (Table 6). It is difficult to establish direct comparison between these previous clinical trials and the present study, even though the results for control FU+LV groups were similar in terms of pCR

Table 6. Randomized trials of preoperative chemoradiation with intravenous 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer

First author (reference)	Arms	No. of patients (total)	pCR (%)	Local failure (%)	5-year OS (%)
Frykholm(27)*	RT	71	NR	44	18
	RT/5FU/MTX		NR	17 <sup>†</sup>	29
Gerard (FFCD trial) (28)	RT	762	3.7	16.5 <sup>†</sup>	66.6
	RT/FU		11.7 <sup>†</sup>	8	67.8
Bosset (EORTC trial) (29)	RT <sup>‡</sup>	1011	5	17.1 <sup>†</sup>	64.8
	RT		5	9.6	63.2
	RT/FU <sup>‡</sup>		11	8.8	65.8
	RT/FU		11	8	67.2
Sauer (44)	RT/FU	421	8	6	76
	Postoperative RT/FU		0	13 <sup>†</sup>	74
Bujko (45)	RT <sup>§</sup>	316	1	NR	NR
	RT/FU		16	NR	NR
Present study	RT/FU	155	13.2	7.5 <sup>  </sup>	87 <sup>¶</sup>
	RT/UFT		13.2	8.9 <sup>  </sup>	74 <sup>¶</sup>

Abbreviations as in Tables 1 and 5.

\* Primary staged as nonresectable.

<sup>†</sup> A significant *p* value of 0.05 or less in favor of that arm.

<sup>‡</sup> Arms without additional adjuvant chemotherapy.

<sup>§</sup> Preoperative 5 × 5 Gy short-term irradiation.

<sup>||</sup> Cumulative incidence of local recurrence at 3 years.

<sup>¶</sup> Three-year OS.



rate, local control rate, and overall survival; longer follow-up is needed.

Apart from present study, we are not aware of other Phase III studies comparing preoperative chemoradiotherapy with either FU or oral fluoropyrimidines in patients with locally advanced rectal cancer. Capecitabine, tegafur alone, and UFT have been used in several Phase II trials, but there are no available data from randomized trials (Table 5). The pCR rates observed in some trials of concomitant capecitabine and RT were apparently superior, but these data must be interpreted with extreme caution. The ongoing NSABP R-04 Phase III trial will provide reliable data regarding this oral fluoropyrimidine.

Distant failure is the most frequent cause of death in patients with locally advanced rectal cancer. In the present study there were no statistically significant differences in the incidence of distant recurrence, although there was an apparently higher incidence in the UFT+LV arm. It is possible that further progress in the prevention of distant recurrences might be accomplished with more effective chemotherapy. Several new drugs have been found to be effective in the treatment of colorectal cancer (38, 39). A logical step forward would be to use an oral fluoropyrimidine, in combination with oxaliplatin or irinotecan. Phase I–II studies have been undertaken to test combinations of UFT or capecitabine with oxaliplatin or irinotecan (9, 40, 41).

Recently, some novel “targeted” therapies were shown to be effective for the treatment of metastatic colorectal cancer. Both bevacizumab and cetuximab are active systemic treatments for colorectal cancer and show synergistic activity with radiation. Both bevacizumab and cetuximab are currently being tested in Phase I–II trials (42). Furthermore, the early use of highly active systemic combinations before chemoradiation may reduce early dissemination and produce tumor shrinkage. Phase II trials are currently investigating this approach (43).

In conclusion, although the present study lacked statistical power to exclude clinically significant differences between both arms and did not mandate a specific surgical procedure or collect data on type of surgery and radial margins, all of which may have influenced the outcome, pCR, downstaging, and resectability rates, overall survival and local control probabilities did not differ significantly between both arms, and hematologic toxicity was significantly lower in the experimental arm.

Further Phase III studies are needed to define whether other oral fluoropyrimidines, given concomitantly with RT, will be able to replace i.v. FU in the preoperative setting. In particular, if other trials comparing UFT with FU were available, our data could be included in a meta-analysis to define whether UFT obtains results comparable to those achieved by i.v. FU.

## REFERENCES

1. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444–1450.
2. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, *et al.* The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220:676–682.
3. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980–987.
4. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, *et al.* Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638–646.
5. Valentini V, Coco C, Cellini N, *et al.* Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1067–1075.
6. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, *et al.* Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: Long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:323–327.
7. Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH, *et al.* The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:84–89.
8. Chan A, Wong A, Langevin J, *et al.* Preoperative concurrent 5-fluorouracil infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in tethered and fixed rectal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:791–799.
9. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, *et al.* Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119–1124.
10. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, *et al.* Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:713–718.
11. Brown CL, Tement CA, Thorson AG, *et al.* Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1189–1193.
12. De la Torre A, Ramos S, Valcarcel FJ, *et al.* Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:629–634.
13. Bosset JF, Pavy JJ, Hamers HP, *et al.* Determination of the optimal dose of 5-fluorouracil when combined with low dose D,L-leucovorin and irradiation in rectal cancer: Results of three consecutive phase II studies. EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer* 1993;29A:1406–1410.
14. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;54:457–481.
15. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, *et al.* Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: New representations of old estimators. *Stat Med* 1999;18:695–706.
16. Rich T, Gunderson LL, Lew R, *et al.* Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52:1317–1329.
17. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: Implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:977–985.
18. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, *et al.* Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354–1362.

19. Mendenhall WM, Million RR, Bland KI, *et al.* Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. *Ann Surg* 1987;205:41–44.
20. Fortier GA, Constable WC, Meyers H, *et al.* Preoperative radiation therapy for rectal cancer. An effective therapy in need of a clinical trial. *Arch Surg* 1986;121:1380–1385.
21. Dosoretz DE, Gunderson LL, Hedberg S, *et al.* Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinomas. *Cancer* 1983;52:814–818.
22. Mohiuddin M, Marks G. High dose preoperative irradiation for cancer of the rectum, 1976–1988. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:37–43.
23. Emami B, Pilepich M, Willett C, *et al.* Effect of preoperative irradiation on resectability of colorectal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1295–1299.
24. Douglass HO Jr., Moertel CG, Mayer RJ, *et al.* Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315:1294–1295.
25. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709–715.
26. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S, *et al.* Intergroup 0144-phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer: Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU + leucovorin (LV) + levamisole (LEV) before and after XRT + bolus 5-FU + LV. *J Clin Oncol* 2003;22:251.
27. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:427–434.
28. Gerard J, Bonnetain F, Conroy T, *et al.* Pre-operative (preop) radiotherapy (RT) + 5FU/folinic acid (FA) in T3-T4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 2005;23:247s.
29. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–1123.
30. Liu G, Franssen E, Fitch MI, *et al.* Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–115.
31. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, *et al.* Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: A randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:349–358.
32. Sulkes A, Benner SE, Canetta RM. Uracil-florafur: An oral fluoropyrimidine active in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3461–3475.
33. Diaz-Gonzalez JA, Calvo FA, Cortes J, *et al.* Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1378–1384.
34. Pentheroudakis G, Twelves C. The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic. *Anticancer Res* 2002;22:3589–3596.
35. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, *et al.* Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–4106.
36. Hoff PM, Ansari R, Batist G, *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–2292.
37. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, *et al.* Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059–2064.
38. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905–914.
39. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, *et al.* Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–2947.
40. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, *et al.* Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:110–117.
41. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, *et al.* Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650–655.
42. Willett CG, Chung D, Sahani D, *et al.* Phase I study of neoadjuvant bevacizumab, 5-fluorouracil, and radiation therapy followed by surgery for patients with primary rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;22(Suppl):3589.
43. Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-Gonzalez JA, *et al.* Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol* 2006;17:1103–1110.
44. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–1740.
45. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, *et al.* Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15–24.
46. Fernandez-Martos C, Aparicio J, Bosch C, *et al.* Preoperative uracil/tegafur and concomitant radiotherapy in locally advanced rectal cancer: Updated results with 5-year follow-up. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl):3573.
47. Lin EH, Skibber J, Delclos M, *et al.* A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy (XRT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3593.
48. Kim JC, Kim TW, Kim JH, *et al.* Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:346–353.
49. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, *et al.* Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: A multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006;17:246–251.